



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO



Cáncer de Mama

Terapia sistémica adyuvante

11 de noviembre 2022

Programa de acreditación oncológica para médicos residentes

Md. Yadira Mosquera

Tutora: Dra. Verónica Pérez

“Tienes que darte tiempo. Tienes que entenderlo, tienes que procesarlo y tienes que saber qué quieres hacer. La vida no se trata de ganar o perder, se trata de salir adelante”

RECORDATORIO:



ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (AJCC, 8ª EDICIÓN 2017)

Descripción del TNM

Definición del tumor primario (T) - clínico y patológico

TX: tumor primario no puede ser evaluado.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis (DCIS): carcinoma ductal *in situ* (carcinoma lobular *in situ* fue excluido del nuevo TNM, ahora caracterizado como una enfermedad benigna).

T1: T $\leq$ 20 mm en la mayor dimensión.

T1mi (microinvasión): T $\leq$ 1 mm.

T1a: > 1 y ≤ 5 mm (redondear para 2 mm los tumores con tamaño entre 1 y 1.9 mm).

T1b: > 5 y ≤ 10 mm.

T1c: > 10 y ≤ 20 mm.

T2: > 20 y ≤ 50 mm.

T3: > 50 mm.

T4: cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica y/o piel o cáncer inflamatorio. Invasión de la dermis aisladamente no califica como T4.

T4a: extensión a la pared torácica. Invasión o adherencia al músculo pectoral en la ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4. **T4b:** ulceración y/o nódulos satélites y/o edema (incluyendo *peau d'orange*) de la piel que no cumple el criterio de carcinoma inflamatorio. **T4c:** ambos T4a y T4b están presentes. **T4d:** carcinoma inflamatorio. Está restringido a los casos con cambios cutáneos típicos que comprometen al menos un tercio de la piel de la mama. Aunque la presencia histológica de comprometimiento de linfáticos dérmicos apoye el diagnóstico, este hallazgo no es necesario. Del mismo modo, el comprometimiento de linfáticos dérmicos sin hallazgos clínicos típicos tampoco es suficiente para determinar el diagnóstico de carcinoma inflamatorio.



Definición clínica de los ganglios linfáticos regionales (cN)

cNX: ganglios linfáticos (GLs) regionales no pueden evaluarse (p. ej., previamente removidos).

cN0: sin metástasis regional (por examen físico o imagen).

cN1: metástasis para GLs axilares ipsilaterales móviles niveles I y II.

cN2: metástasis para GLs ipsilaterales niveles I y II que son clínicamente fijos o coalescentes o metástasis para GLs de la mama interna en la ausencia de metástasis axilar.

cN2a: metástasis para GLs ipsilaterales niveles I y II que son clínicamente fijos o coalescentes. **cN2b:** metástasis para GLs de la mama interna en la ausencia de metástasis axilar.

cN3: metástasis para GLs de la cadena infraclavicular ipsilateral (nivel III), con o sin comprometimiento de la cadena axilar (nivel I o II) o metástasis clínicamente aparente en la cadena mama interna ipsilateral, en la



Definición patológica de los ganglios linfáticos regionales (cN)

pNX: GL regional no puede ser evaluado (p. ej., removido anteriormente o no enviado para la patología).

pN0: ausencia de metástasis ganglionar o presencia de células aisladas solamente (ITC, *isolated tumor cells*).

pN0(i+): ITC solamente con conglomerado de células no mayores que 0.2 mm en GL regional.

pN1: micrometástasis o metástasis en 1 a 3 GLs axilares y/o GL de la mamaria interna clínicamente negativo con micro o macrometástasis por GL centinela.

pN1mi: micrometástasis (aproximadamente 200 *cells*, mayor que 0.2 mm, pero ninguna mayor que 2 mm).

pN1a: metástasis en 1 a 3 GLs axilares, con por lo menos una metástasis mayor que 2 mm. **pN1b:** metástasis en GL centinela de la mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITC. **pN1c:** pN1a y pN1b combinados.

pN2: metástasis en 4 a 9 GLs axilares o GL de la mamaria interna ipsilateral positivo por imagen, en la ausencia de comprometimiento ganglionar axilar.

pN2a: metástasis en 4 a 9 GLs axilares (con por lo menos un depósito tumoral mayor que 2 mm). **pN2b:** metástasis en GL de la mamaria interna clínicamente detectado con o sin confirmación microscópica, con GLs axilares patológicamente negativos.

pN3: metástasis en 10 o más GLs axilares o en GL infraclavicular (nivel III) o GL de la mamaria interna positivo por imagen en la presencia de 1 o más GLs del nivel I o II; o en más de 3 GLs axilares y micro o macrometástasis en GL centinela de la mamaria interna ipsilateral, clínicamente negativo.

pN3a: metástasis en 10 o más GLs axilares (con por lo menos un depósito mayor que 2 mm) o metástasis en GL infraclavicular (nivel III). **pN3b:** pN1a o pN2a en la presencia de cN2b (GL de la mamaria interna por imagen); o pN2a en presencia de pN1b. **pN3c:** metástasis en GL supraclavicular ipsilateral.

Definición de metástasis a distancia (M)

M0: ausencia de metástasis por criterio clínico o radiológico de metástasis a distancia.

cM1(i+): ausencia de metástasis por criterio clínico o radiológico en la presencia de células tumorales o depósitos tumorales no mayor que 0.2 mm detectada microscópicamente o por técnicas moleculares en la sangre, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en una paciente con o sin síntomas o señales de metástasis.

M1: metástasis a distancia detectadas por criterio clínico o radiológico (cM) y/o criterio histológico con depósito mayor que 0.2 mm (pM).

Agrupamientos

En la nueva estadificación del AJCC (versión actualizada el 10/11/2017) fueron adoptados tres tipos de estadificación: la Estadificación anatómica (usual para los médicos) y dos nuevos grupos de estadificación pronóstica – la Estadificación pronóstica clínica y la Estadificación pronóstica patológica. En la caracterización de la estadificación pronóstica, tanto clínica como patológica, fueron adoptados los siguientes factores pronósticos: grado del tumor (G), *status* del HER-2, *status* del receptor de estrógeno (RE) y *status* del receptor de progesterona (RP). Las pruebas genómicas también se incluyeron para los casos elegibles (pT1-2 pN0, HER-2 negativo y RE positivo), pero se aplican solamente en la caracterización de la Estadificación Pronóstica Patológica.

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

Consideraciones generales

Evaluación del tumor con firma genética para la selección del tratamiento

Orientación dietética y de estilo de vida después de diagnóstico de cáncer de mama

Cáncer de mama HER-2 negativo

Cáncer de mama HER-2 positivo con T 0.6* a 2 cm y GL negativo

Cáncer de mama HER-2 positivo con T > 2 o GL positivo*

HT en premenopausia

HT en posmenopausia



TOXICIDADES TARDÍAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Consideraciones generales

Fallo ovárico, menopausia temprana, infertilidad y disfunción sexual

Reducción de la densidad ósea

Neuropatía

Disfunción cardíaca

Disfunción neurocognitiva

Neoplasias secundarias

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

Consideraciones generales:

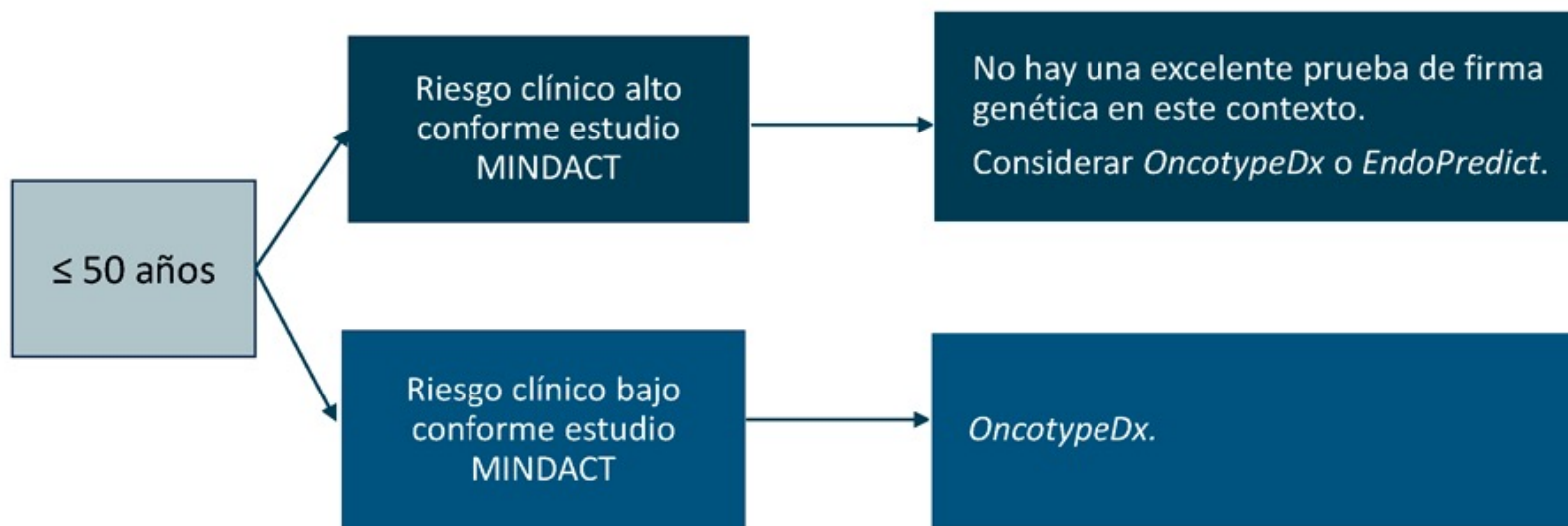
Los subtipos que utilizaremos a continuación se fundamentan en la responsividad a los tratamientos actualmente disponibles y sus combinaciones (HT, QT y los anticuerpos monoclonales: trastuzumab y pertuzumab. Estos subtipos son:

- (a) responsivo a hormona;
- (b) HER-2 positivo; y
- (c) triple-negativo.

Evaluación del tumor con firma genética para la selección del tratamiento:

Prueba de firma genética para selección del tratamiento

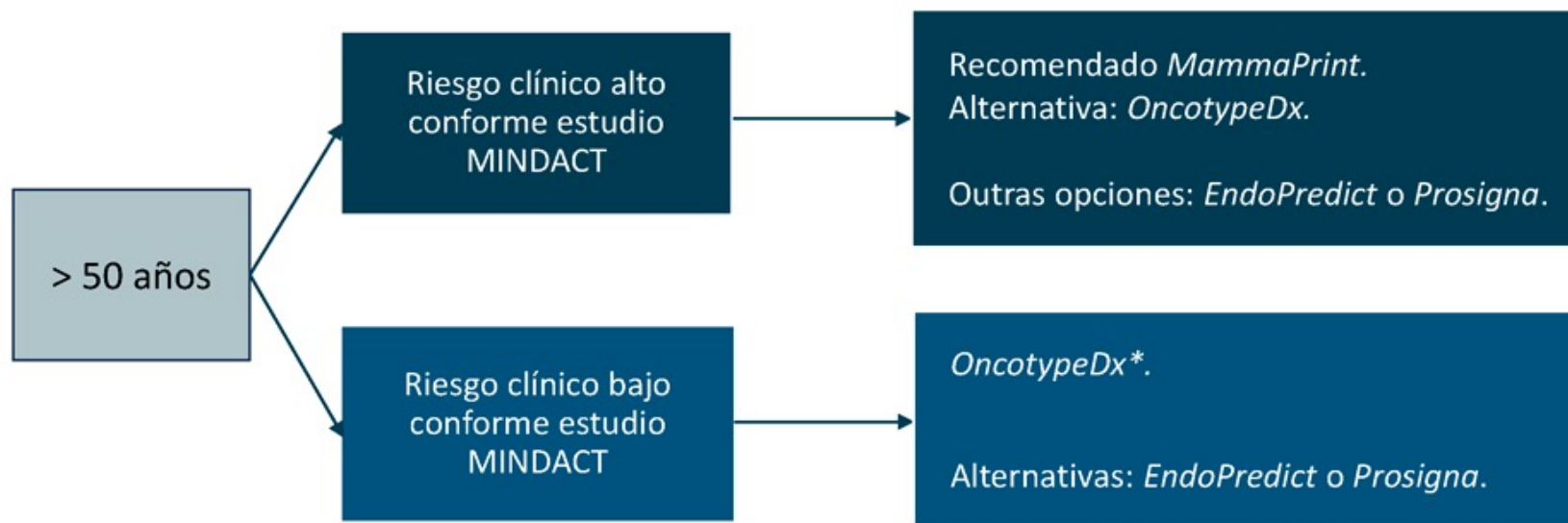
RH positivo, Linfonodos negativos



RH: receptor hormonal.

Prueba de firma genética para selección del tratamiento

RH positivo, Linfonodos negativos



RH: receptor hormonal.

*En mujeres en la pos-menopausia, T ≤ 2 cm, grado 1 o 2, RE positivo y RP ≥ 20%, en general no hay necesidad de *OncotypeDx* (el recurrence score será inferior a 25 en 97% de los casos).

Prueba de firma genética para selección del tratamiento

RH positivo, 1 o 2 linfonodos positivos

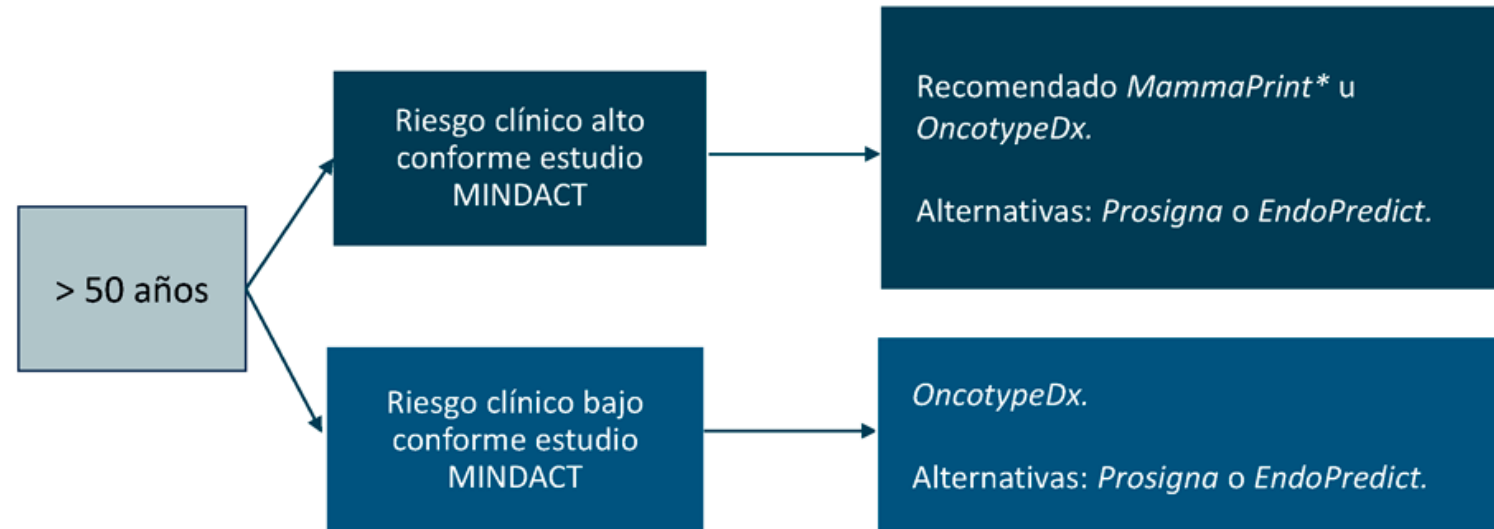


RH: receptor hormonal.

Nota: en el estudio RxPONDER, la análisis primaria fue realizada considerando el status menopausal de las pacientes. Por tal razón, en la análisis de subgrupo, las mujeres en la pre-menopausia con edad > 50 años no tuvieron beneficio con la quimioterapia (recurrence score de 0-25). Además, cerca de 98% de las mujeres en la pos-menopausia tenía edad > 50 años en este estudio.

Prueba de firma genética para selección de tratamiento

RH positivo, 1 o 2 linfonodos positivos



RH: receptor hormonal. *La ASCO hace notar que la paciente debe ser informada de que la posibilidad de beneficio de quimioterapia adyuvante no puede ser totalmente excluida, principalmente en pacientes con más de 1 linfonodo positivo. Nota: en el estudio RxPONDER, la análisis primaria fue realizada considerando el status menopausal de las pacientes. Aunque, la análisis de subgrupo, las mujeres en la pré-menopausia con edad > 50 años no tuvieron beneficio con la quimioterapia (recurrence score de 0-25). Además, cerca de 98% de las mujeres en la pós-menopausia tenían edad > 50 años en este estudio.

Oncotype DX en paciente con ganglio linfático negativo

Prueba de firma genética – *OncotypeDx*

Pacientes > 50 años

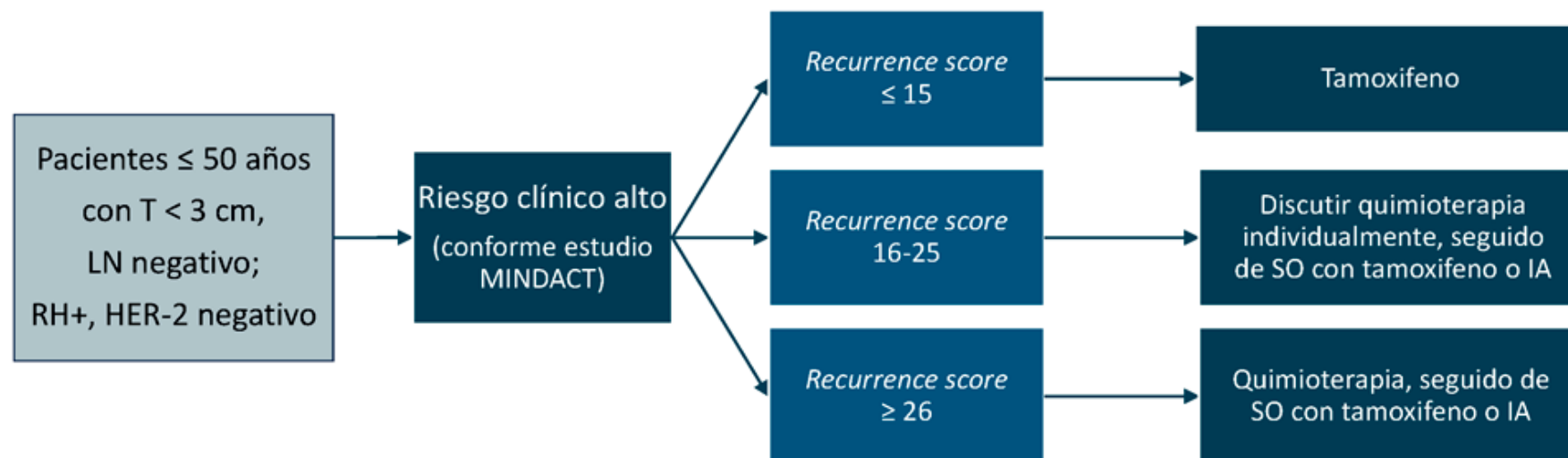


LNs: linfonodos; RH: receptor hormonal.

Nota: en el estudio RxPONDER, la análisis primaria fue realizada considerando el status menopausal de las pacientes. Aunque, en la análisis de subgrupo, las mujeres en la pré-menopausia con edad > 50 años no tuvieron beneficio con la quimioterapia (recurrence score de 0-25). Además, cerca de 98% de las mujeres en la pos-menopausia tenía edad > 50 años en este estudio.

Prueba de firma genética – *OncotypeDx*

Pacientes ≤ 50 años

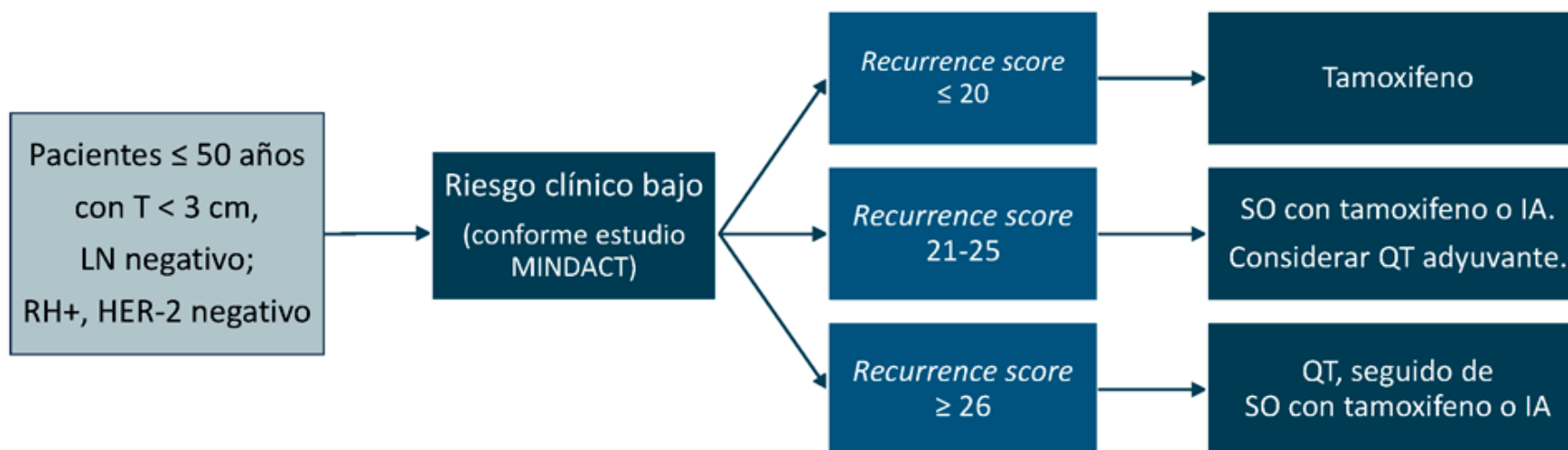


LN: linfonodo; RH: receptor hormonal; SO: supresión ovariana; IA: inhibidor de aromatasa.

Nota: en el estudio RxPONDER, el análisis primario fue realizada considerando el status menopausal de las pacientes. Aunque, en la análisis de subgrupo, las mujeres en la pre-menopausia con edad > 50 años no tuvieron beneficio con la quimioterapia (recurrence score de 0-25). Además, cerca de 98% de las mujeres en la pos-menopausia tenían edad > 50 años en este estudio.

Prueba de firma genética – *OncotypeDx*

Pacientes ≤ 50 años



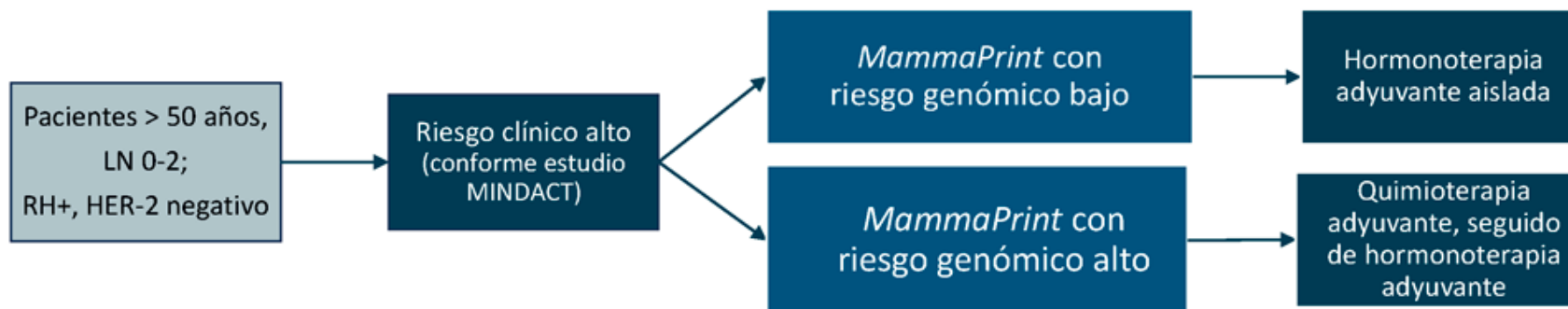
LN: linfonodo; RH: receptor hormonal; SO: supresión ovariaria; IA: inhibidor de aromatasa; QT: quimioterapia.

Nota: en el estudio RxPONDER, la análisis primaria fue realizada considerando el status menopausal de las pacientes. Aunque, en la análisis de subgrupo, las mujeres en la pre-menopausia con edad > 50 años no tuvieron beneficio con la quimioterapia (recurrence score de 0-25). Además, cerca de 98% de las mujeres en la pos-menopausia tenía edad > 50 años en este estudio.

Riesgo clínico	RS	Tratamiento
Cualquier riesgo	≤ 10	<u>Tamoxifeno</u>
Bajo	11-20	<u>Tamoxifeno</u>
Bajo	21-25	Supresión ovárica + <u>tamoxifeno</u> /IA. Considerar QT adyuvante.
Alto	≤ 15	<u>Tamoxifeno</u>
Alto	16-25	Supresión ovárica + <u>tamoxifeno</u> /IA. Considerar QT adyuvante

Indicación. Pacientes mayores de 50 años con parámetros clínicos que cumplen con los criterios de riesgo

Prueba de firma genética – *MammaPrint*



LN: linfonodo; RH: receptor hormonal.

Nota: ASCO hace denotar que la paciente debe ser informada de que la posibilidad de beneficio de quimioterapia adyuvante no puede ser totalmente excluida, principalmente en pacientes con más de 1 linfonodo positivo.

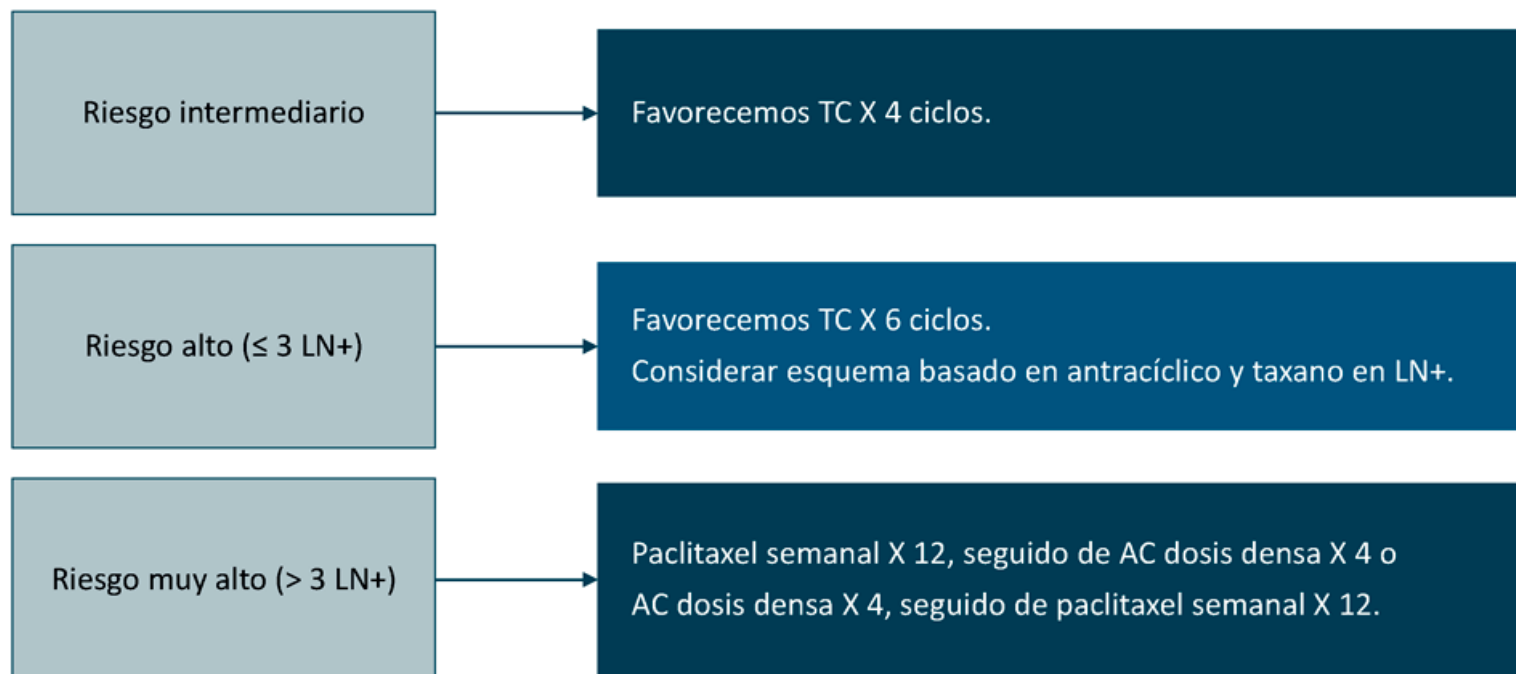
Orientación dietética y de estilo de vida después de diagnóstico de cáncer de mama

El estudio aleatorizado *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) mostró que el consumo de frutas y vegetales (cinco o más porciones al día) combinado con la actividad física (equivalente a caminar 30 min, 6 veces por semana) reduce el riesgo de recaída del cáncer de mama (HR=0.56; p=0.04) [[J Clin Oncol 25:2345, 2007 PDF](#)].

Cáncer de mama HER-2 negativo

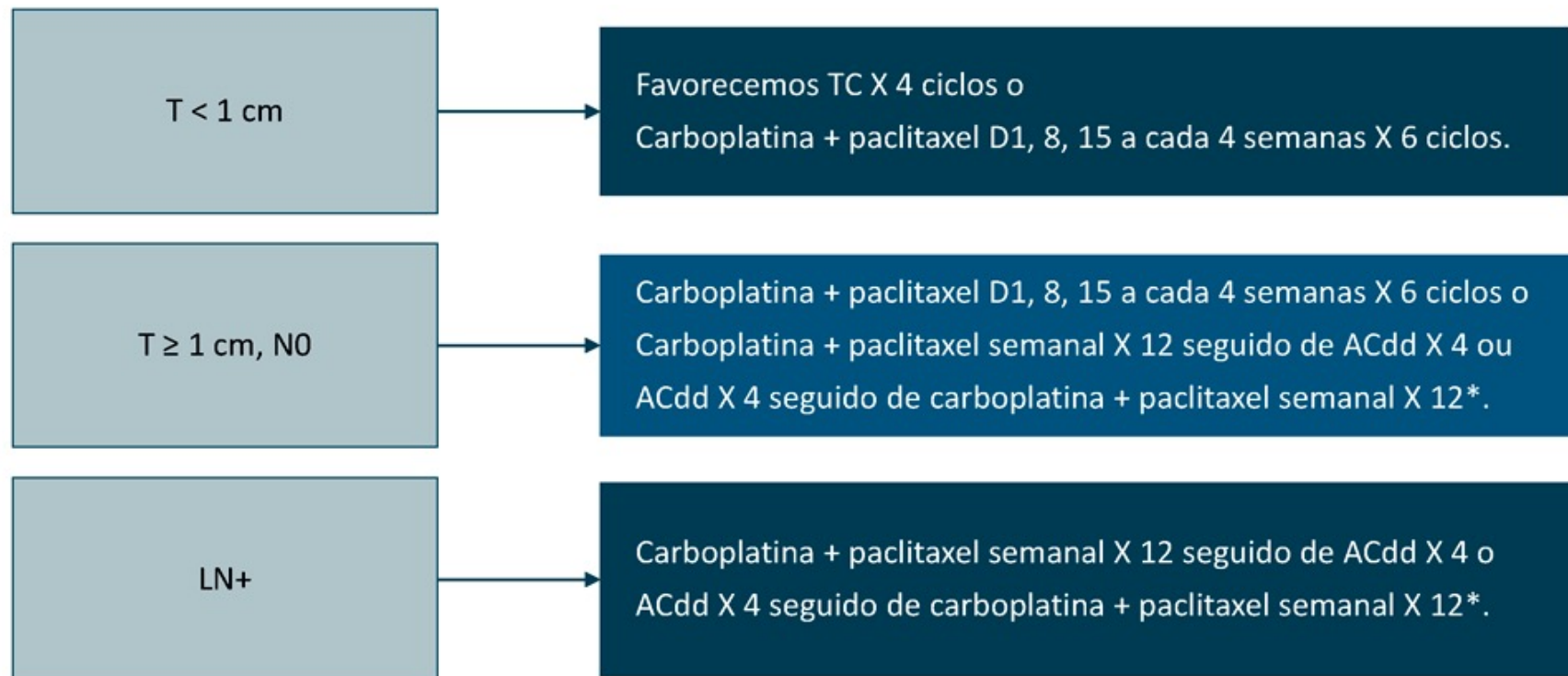
Riesgo intermedio

Cáncer de mama luminal-*like*



LN: linfonodo.

Cáncer de mama triple-negativo



LN: linfonodo; ACdd: AC dosis densa.

*En los casos de riesgo alto (T ≥ 1 cm o LN+), considerar también el uso de capecitabina metronómica por 1 año posterior término de todo el tratamiento convencional (inclusive radioterapia adyuvante, caso indicada).

Cáncer de mama HER-2 positivo con T 0.6* a 2 cm y GL negativo

Cáncer de mama HER-2 positivo

< 0,6 cm, N0	→	Discutir individualmente TH adyuvante, principalmente en pacientes jóvenes con tumor RH negativo. En pacientes no candidatas a TH, recomendamos T-DM1.
0,6 a 2 cm, N0	→	TH adyuvante. En pacientes no candidatas a TH, recomendamos T-DM1.
> 2 cm, N0	→	TCH (esquema favorecido) o ACTH adyuvante*.
N+	→	TCH (esquema favorecido) o ACTH, asociado a pertuzumab adyuvante*.

RH: receptor hormonal.

*Siempre que sea posible, recomendamos que pacientes con tumores HER-2 positivo > 2 cm o con compromiso linfonodal reciban tratamiento neoadyuvante con quimioterapia en combinación con doble bloqueo anti-HER-2, **en lugar** de terapia adyuvante.

Cáncer de mama HER-2 positivo con T > 2 o GL positivo*

Cáncer de mama HER-2 positivo

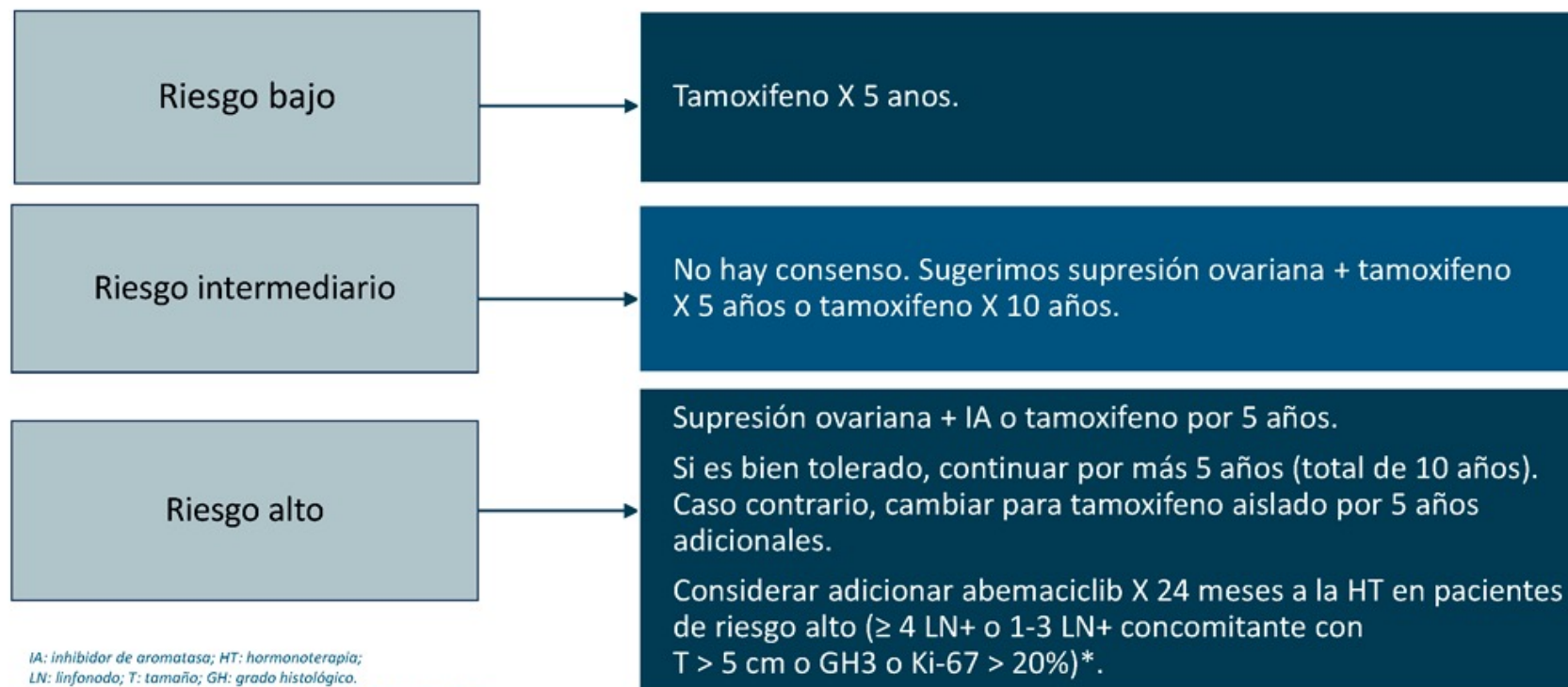
< 0,6 cm, N0	→	Discutir individualmente TH adyuvante, principalmente en pacientes jóvenes con tumor RH negativo. En pacientes no candidatas a TH, recomendamos T-DM1.
0,6 a 2 cm, N0	→	TH adyuvante. En pacientes no candidatas a TH, recomendamos T-DM1.
> 2 cm, N0	→	TCH (esquema favorecido) o ACTH adyuvante*.
N+	→	TCH (esquema favorecido) o ACTH, asociado a pertuzumab adyuvante*.

RH: receptor hormonal.

*Siempre que sea posible, recomendamos que pacientes con tumores HER-2 positivo > 2 cm o con compromiso linfonodal reciban tratamiento neoadyuvante con quimioterapia en combinación con doble bloqueo anti-HER-2, **en lugar** de terapia adyuvante.

HT en premenopausia

Hormonoterapia en la pre-menopausia

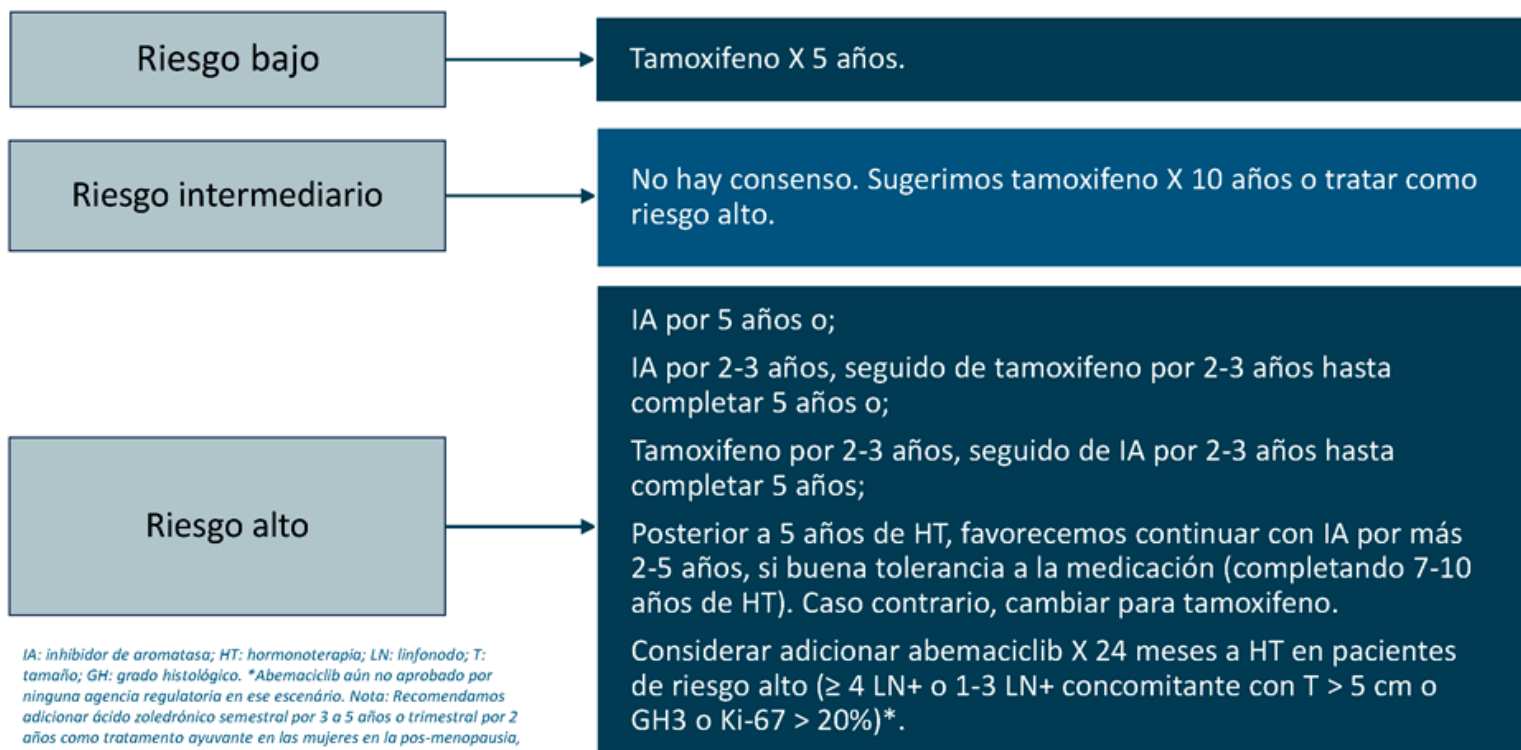


IA: inhibidor de aromatas; HT: hormonoterapia;
LN: linfonodo; T: tamaño; GH: grado histológico.

*Abemaciclib aún no aprobado por ninguna agencia regulatoria en ese escenario.

HT en posmenopausia

Hormonoterapia en la pos-menopausia



IA: inhibidor de aromatasa; HT: hormonoterapia; LN: linfonodo; T: tamaño; GH: grado histológico. *Abemaciclib aún no aprobado por ninguna agencia regulatoria en ese escenario. Nota: Recomendamos adicionar ácido zoledrónico semestral por 3 a 5 años o trimestral por 2 años como tratamiento ayuvante en las mujeres en la pos-menopausia, sobre todo en aquellas con riesgo alto de recurrencia.

TOXICIDADES TARDÍAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Consideraciones generales

Efectos secundarios que pueden manifestarse mucho tiempo después del tratamiento deben ser reconocidos y monitorizados. Revisiones recientes discuten, detalladamente, aspectos del manejo de estas toxicidades tardías [[Ann Oncol 22:1939, 2011 PDF](#) ; [J Clin Oncol 30:274, 2012 PDF](#)].

Fallo ovárico, menopausia temprana, infertilidad y disfunción sexual

El fallo ovárico prematuro inducido por la QT es una toxicidad importante para las mujeres premenopáusicas. Puede caracterizarse como amenorrea temporal o permanente, lo que generalmente depende de la edad de la paciente, del tipo y de la duración de la QT [[J Clin Oncol 30:3705, 2012](#)]. Ondas de calor, vaginitis atrófica, prurito, disuria e infecciones urinarias recurrentes son quejas frecuentes [[Ann Oncol 19:1669, 2008](#)].

Disminución de libido, dispaureunia y dificultades con orgasmo son síntomas asociados a la disfunción sexual [[J Clin Oncol 24:2815, 2006](#)].

Reducción de la densidad ósea

Asociada a la menopausia prematura, así como al tratamiento contra el cáncer de mama (IAs y corticoesteroides durante la QT), la pérdida de densidad ósea es una ocurrencia común en estas pacientes. Se recomienda la realización de densitometría ósea cada 1 a 2 años, además de estimular ejercicios físicos regulares, ingesta adecuada de calcio y vitamina D y tratamiento con bisfosfonatos para mujeres con osteopenia/osteoporosis [[Ann Oncol 22:2546, 2011](#); [J Clin Oncol 30:3665, 2012](#)].

Neuropatía

La neuropatía periférica, sensorial o motora puede ocurrir después de la exposición a agentes antimicrotúbulos, como los taxanos [[J Natl Cancer Inst 110:djx162, 2018](#)]. Parestesias y dolor, de intensidad variable, pueden afectar significativamente la calidad de vida de las pacientes. En general, los síntomas presentan mejora gradual después de la interrupción del tratamiento, pero eventualmente se convierten en crónicos.

Disfunción cardíaca

La cardiotoxicidad por antracíclicos se puede clasificar de acuerdo con su inicio, siendo reconocida como: aguda (que ocurre poco después de una dosis o ciclo de antraciclina, con inicio de manifestaciones clínicas dentro de las 2 semanas posteriores al final del tratamiento), subaguda o crónica de inicio temprano (diagnosticada dentro de 1 año del final del tratamiento) o inicio tardío crónico (que se desarrolla 1 año después del final del tratamiento, y esto ocurre años o décadas después del tratamiento). La forma más frecuente y clínicamente relevante es la crónica de inicio temprano, que generalmente se presenta como cardiomiopatía dilatada, causando insuficiencia cardíaca [[Circulation 131:1981, 2016 PDF](#)]

Disfunción neurocognitiva

Se estima que el 75% de las mujeres que recibieron QT reportarán cambio en la función cognitiva en los 2 primeros años después del tratamiento [[J Clin Oncol 35:506, 2017 PDF](#)]. Problemas con atención, memoria y concentración son frecuentemente reportados. La etiología de la disfunción cognitiva es probablemente multifactorial y está relacionada tanto con la exposición a la QT como a otras modalidades de tratamiento (cirugía, RT, terapia endocrina).

Neoplasias secundarias

Las neoplasias hematológicas, específicamente mielodisplasias y leucemia mieloide aguda (LMA), son toxicidades raras (se estima $< 1\%$) que están relacionadas con la exposición a inhibidores de la topoisomerasa II (antracíclicos) o agentes alquilantes (**ciclofosfamida**) a menudo incluidos en los regímenes adyuvantes [J Clin Oncol 21:1195, 2003; J Clin Oncol 23:4179, 2005 PDF J Clin Oncol 33:340, 2015 PDF



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

CASO CLÍNICO

DATOS DE FILIACION

- FEMENINA 60 AÑOS
- NACIDA Y RESIDENTE EN QUITO
- SOLTERA
- CRISTIANA
- INSTRUCCIÓN SUPERIOR:
(INGENIERIA EN
INDUSTRIAS)(TRABAJA
EMPRESA PROPIA)
- TIPO SANGRE: ORH +
- LATERALIDAD DIESTRA

ANTECEDENTES

- APP: NINGUNO
- AQX: APENDICECTOMIA EN 2013
- TUMORECTOMIA DE MAMA DERECHA CES MAS
VACIAMIENTO GANGLIONAR AXILAR DERECHO
EN 2019
- G: 0 P. 0
- APF: TIOS: CANCER DE ESTOMAGO, UTERO.
PRIMA: CANCER DE MAMA. PRIMO: CANCER
DE COLON

- A FINALES DE 2018 NOTA PRESENCIA DE TUMOR EN MAMA DERECHA.

* MAMOGRAFIA: ABRIL/ 2019:
BIRADS 0

* US MAMAS: ABRIL/2019: MASA
TUMORAL EN LA MAMA DER.
BIRADS V

CORE BIOPSIA 23/04/2019:
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
-NO SE OBSERVA PERMEACIÓN
LINFÁTICA NI PERINEURAL EN ESTA
MUESTRA

INMUNOHISTOQUIMICA

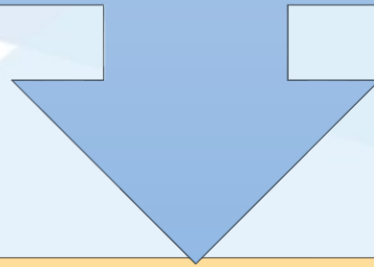
- **HER 2: DUDOSO SCORE 2+,
PROGESTERONA: 31%,**
- **ESTRÓGENOS: 100% ,**
- **KI 67: 52% POSITIVIDAD.**

- **NOTA: SE RECOMIENDA ESTUDIO FISH
O CISH: POSITIVO**

*GGO FEB/21: NEGATIVA PARA MALIGNIDAD

* ECOCARDIO 05/10/2021: FEVI 60%

* TAC CORPORAL MARZO/2021: NEGATIVA PARA MALIGNIDAD



CANCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA

DERECHA LUMINAL B

EN HCAM QUIMIOTERAPIA ESQUEMA AC-TH
NEOADYUVANTE DESDE JUNIO/2019 HASTA
ABRIL/2020.

* 07/04/2021 TUMORECTOMIA DE MAMA DERECHA
CSE + VACIAMIENTO GANGLIONAR

DIAGNOSTICO PATOLOGICO

**TAMAÑO DEL TUMOR: 2.5 X 2 X
1.5CM**

TNM: pT2 , N1a

PASA A TRASTUZUMAB DE MANTENIMIENTO
RECIBE 7 CICLOS, ULTIMO EN 09/2021.

* RADIOTERAPIA EN HCAM DESDE
19/01/2022 AL 07/2/2022 CON
RADIODERMITIS GRADO 1.

NO SE CONSIDERA CONTINUAR TRATAMIENTO
CON TRASTUZUMAB POR TIEMPO
TRANSCURRIDO (4 MESES).

* EL 19/01/2022 SE INICIA CON
HORMONOTERAPIA EXEMESTANE
25MG QD HASTA EL MOMENTO

GRACIAS

“Es hora de comprender más y temer menos”

Marie Curie