



Artículo Científico

Evaluación y Manejo del Cáncer de Mama Metastásico, Irresecable o Recurrente: 1er Consenso Nacional del Cáncer de Mama de la Sociedad Panameña de Oncología (SPO) Evaluation and Management of Metastatic, Irresectable or Recurrent Breast Cancer: 1st National Consensus of Breast Cancer of the Panamanian Society of Oncology (SPO)

Amador José Luis*, Veliz Ignacio*, Guardia Mario*, Pérez-Jiménez Gaspar**, Suñé Karen***, Crismatt Alejandro*

*Servicio de Oncología Médica, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. ** Servicio de Radio-Oncología, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. *** Servicio de Cuidados Paliativos, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá.

Palabras Claves:

Cáncer de Mama metastásico, Quimioterapia, Hormonoterapia, Radioterapia, Terapias Blanco, HER2, Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona

Key words:

Metastatic Breast Cancer, Chemotherapy, Hormonotherapy, Radiotherapy, White Therapies, HER2, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor

Correspondencia a:
Dr. José Luis Amador.

Correo electrónico:
amadorso-
sa73@yahoo.com

Los autores han declarado que no existen conflictos de intereses con la publicación del presente trabajo.

El autor declara haber obtenido consentimiento informado de todo paciente participante. Los autores declaran autogestión como fuente de financiamiento.

Resumen

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, con poca probabilidad de ser curada; sin embargo, con el advenimiento de nuevas terapias sistémicas se ha conseguido una mejoría sustancial en la supervivencia global [1-3]. La mediana de supervivencia global está entre dos a tres años, con rangos que van de pocos meses a muchos años [4]. La selección de la estrategia terapéutica dependerá tanto del fenotipo tumoral como de factores clínicos. La idea general es dar el tratamiento lo más personalizado posible. Para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico las bases del tratamiento son la terapia sistémica y los mejores cuidados de soporte; pero también hay pacientes que se benefician del control local regional [5-6].

Summary

Metastatic breast cancer is a heterogeneous disease, with little chance of being cured; however, with the advent of new systemic therapies, a substantial improvement in overall survival has been achieved [1-3]. The median overall survival is between two to three years, with ranges ranging from a few months to many years. [4] The selection of therapeutic strategy will depend on both the tumor phenotype and clinical factors. The general idea is to give the treatment as personalized as possible. For the majority of patients with metastatic breast cancer, the bases of treatment are systemic therapy and the best support care; but there are also patients who benefit from local regional control [5-6].

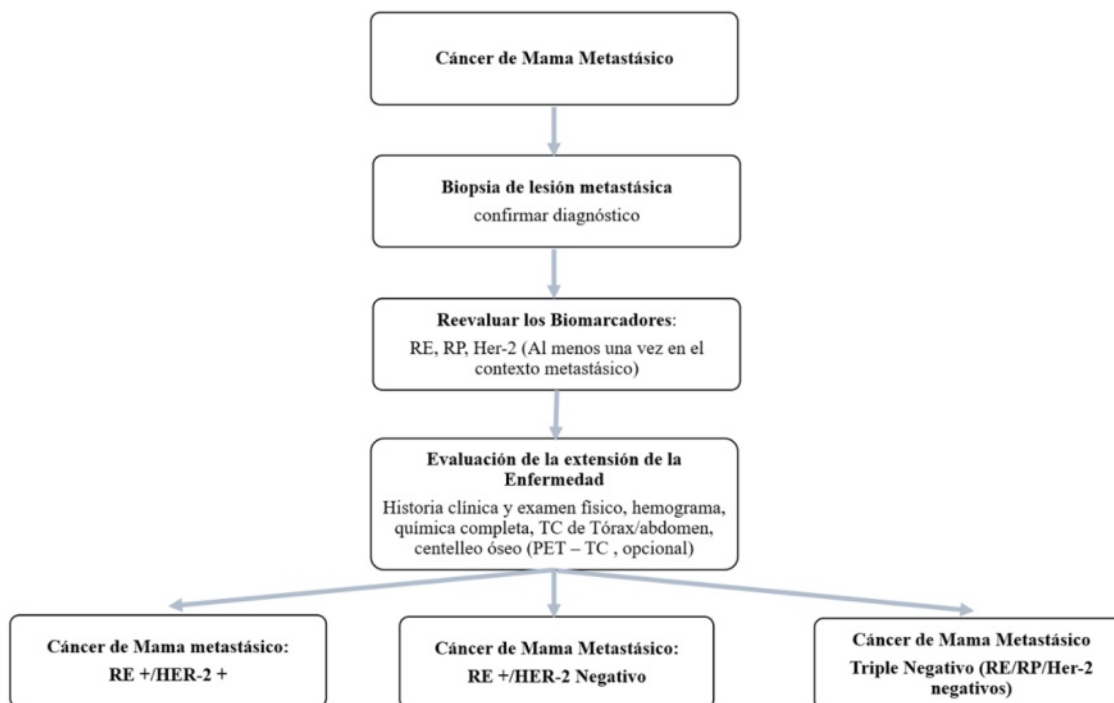
1. Recomendaciones Generales en el Manejo del Cáncer de Mama Metastásico

Los principales propósitos del tratamiento sistémico son prolongar la vida, aliviar los síntomas y mantener o mejorar la calidad de vida, modulando la toxicidad asociada al tratamiento [1,2].

La evaluación de la enfermedad metastásica (Figura 1) incluye la biopsia confirmatoria de las lesiones sospechosa y los marcadores moleculares, en especial la expresión del receptor de estrógeno (RE), del receptor de progesterona (RP) y del HER2. Hay datos clínicos que sugieren que puede haber discordancia de marcadores moleculares entre el tumor primario y la enfermedad metastásica recurrente. En un análisis de dos estudios prospectivos hubo discordancia del RE en 13%, del RP en 31% y del HER2 en el 5%, entre el tumor primario y la enfermedad metastásica recurrente. Los resultados de la nueva biopsia alteraron en manejo en el 14% de los pacientes [3]. Cuando hay cambio en la expresión de receptores, generalmente el cambio es de positivo a negativo [4].

Pronóstico, Predicción y Monitoreo de la respuesta

A la hora de decidir que tratamiento elegir hay que tomar en cuenta la edad de la paciente, los síntomas relacionados con la enfermedad, el estado funcional, las enfermedades concomitantes, el intervalo libre de enfermedad, el número y localización de las metástasis, los tratamientos previos y la respuesta a los mismos, y también las preferencias del paciente [5-7].

Figura 1. Evaluación inicial del Paciente con Cáncer de Mama Metastásico o Recurrente

Para definir los sitios y volumen de la enfermedad metastásica, se utilizan estudios de imagen tales como la tomografía computada y el centelleo óseo. Los estudios de imagen cerebral se utilizan cuando hay sospecha clínica. Las metástasis óseas, ganglionares y de partes blandas cursan con mejor supervivencia libre de progresión, por el contrario, la enfermedad pulmonar linfagítica, la mieloptosis, la carcinomatosis leptomenígea y la enfermedad hepática de alto volumen con disfunción (que se describen como crisis viscerales), se asocian con una menor supervivencia global y libre de progresión [8-9].

La expresión del RE, RP y el HER2 tienen utilidad pronóstica y predictiva. Los pacientes con receptores hormonales positivos suelen tener un pronóstico más favorable. Los pacientes con tumores triple negativo (sin expresión de RE, RP, HER2) tienen menor supervivencia global, así como también los pacientes con sobreexpresión del HER, especialmente antes de la era de las terapias anti-HER2 [10]. La determinación de células tumorales circulantes (CTC) se asocia a un pronóstico desfavorable; sin embargo, no se recomienda su uso clínico rutinario [11]. La tecnología de NGS ("Next Generation Sequencing") también está en investigación, con el fin de escoger tratamientos específicos basados en las mutaciones presentes; pero tampoco está lista para su uso clínico rutinario. La pérdida de peso y el pobre estado funcional también son factores pronósticos adversos.

1. Recomendaciones

1.1 Los principales propósitos del tratamiento sistémico son prolongar la vida, aliviar los síntomas y mantener o mejorar la calidad de vida, modulando la toxicidad asociada al tratamiento (23 votos a favor/0 en contra).

1.2 Se recomienda repetir la biopsia en los pacientes con recurrencia de la enfermedad, tanto para confirmar el diagnóstico de enfermedad metastásica, como para reexaminar el estado de los receptores hormonales y el HER2 (26 votos a favor/3 en contra).

1.3 La evaluación de la extensión de la enfermedad incluye como mínimo: historia clínica, examen físico y estudios de imágenes de tórax, abdomen y hueso (tomografía computada, centelleo óseo, el PET/CT es opcional). No se recomienda estudios de imágenes cerebrales de rutina en pacientes asintomáticos. En caso de que haya la indicación, el estudio de elección es la MRI cerebral. (30 votos a favor/ 1 en contra).

1.4 Para la toma de decisión del tratamiento hay que considerar el intervalo entre la terapia inicial y la recaída, los tratamientos previos, el número, volumen y sitios de metástasis, la presencia del compromiso visceral, el estado de los marcadores moleculares (RE, RP y HER2), el estado general y las preferencias de la paciente (29 votos a favor/0 en contra).

2. Selección del Tratamiento y Evaluación de la Respuesta

La terapia endocrina se utiliza en pacientes con expresión de receptores hormonales. La terapia anti-HER2 se utiliza en paciente con sobreexpresión del HER2. La quimioterapia está indicada en pacientes con cáncer de mama metastásico insensibles al tratamiento hormonal, por ejemplo: en tumores con receptores hormonales negativos y en tumores con receptores hormonales positivos que se hayan hecho resistentes a los tratamientos hor-

monales. Para la toma de decisiones sobre el tratamiento sistémico, se deben considerar los siguientes conceptos:

Crisis visceral: Es una disfunción orgánica severa caracterizada por la rápida progresión de la enfermedad, con síntomas y signos clínicos importantes y marcada alteración de los laboratorios. La Crisis visceral implica que probablemente no tengamos la oportunidad de utilizar otra línea de tratamiento en caso de no funcionar.

Resistencia endocrina primaria: Recaída en los primeros 2 años de la terapia endocrina adyuvante o progresión durante los primeros 6 meses en terapia endocrina en la primera línea de enfermedad metastásica.

Resistencia endocrina secundaria: Recaída estando en uso de terapia endocrina adyuvante, pero luego de 2 años; o recaída dentro de los 12 meses de completar la terapia endocrina adyuvante, o luego de 6 meses de terapia endocrina de primera línea en enfermedad metastásica.

Enfermedad oligometastásica: Metástasis limitadas en tamaño y número (hasta 5 y no necesariamente en el mismo órgano), lo que pudiera hacerla potencialmente candidata a tratamientos locales, con el fin de tratar de alcanzar una respuesta completa.

Terapia hormonal vs Quimioterapia

Tradicionalmente se ha pensado que la quimioterapia tiene mayor tasa de respuesta y que la respuesta es más rápida que la terapia endocrina, por lo que frecuentemente se ha utilizado en pacientes con receptores hormonales positivos, en especial cuando hay metástasis viscerales. Esta tendencia se originó de estudios que incluyeron pacientes con receptores hormonales desconocidos y que no estaban diseñados para valorar la calidad de vida y toxicidad [12,13]. No se ha demostrado que la administración concomitante de terapia hormonal con quimioterapia mejore la supervivencia global [14].

Quimioterapia Única vs. Combinación

En general se prefiere utilizar un solo agente de quimioterapia en vez de la combinación (2 o 3 drogas), ya que se logra una razonable probabilidad de inducir paliación con menos eventos adversos. Además, la quimioterapia en combinación no ha demostrado mejoría en la supervivencia global comparativamente con las mismas dos drogas utilizadas de manera secuencial. La quimioterapia de combinación puede ser útil en los casos donde se requiere mayores tasas de respuesta, como por ejemplo, en el caso de enfermedad de alto volumen que está progresando rápidamente con disfunción orgánica.

Terapias Blanco

Las terapias con blancos moleculares, que han demostrado ser eficaces en el cáncer de mama metastásico son: las terapias endocrinas, las terapias antiHER-2, los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 y los inhibidores MTOR ("The Mammalian Target Of Rapamycin"). Los in-

hibidores de PARP ("Poly ADP-Ribose Polymerase") han demostrado eficacia en pacientes con mutaciones germinales de BRCA ("Breast cancer type 1 and 2") [15].

Inhibidores de Osteoclastos

Los bifosfonatos y el denosumab han demostrado eficacia en los pacientes con metástasis óseas ya que reducen los eventos esqueléticos, tales como fracturas, necesidad de cirugía y/o radioterapia, compresión medular e hipercalemia maligna. El denosumab ha demostrado tener ligera mejor eficacia y mejor tolerancia que el ácido zoledrónico; tiene la ventaja de administrarse de forma subcutánea y la desventaja de ser más costoso. El denosumab se administra a 120 mg SC cada 4 semanas y el ácido zoledrónico a 4 mg intravenoso inicialmente mensualmente y luego trimestralmente. No existen datos de la duración óptima del tratamiento. La eficacia debe balancearse con la toxicidad. Se requiere suplementar con calcio y vitamina D; excepto esté contraindicado [16].

Duración del Tratamiento

La duración del tratamiento debe ser individualizada tomando en consideración los propósitos que se quieren alcanzar con el paciente, los efectos secundarios y las alternativas de manejo. Dicho esto, en general se continúa el tratamiento hasta alcanzar la mejor respuesta, hasta la progresión de la enfermedad y/o hasta que la toxicidad requiera descontinuar el tratamiento. Comparado con la observación, mantener la quimioterapia más allá de un número determinado de ciclos se asocia a una mejor supervivencia libre de progresión y global, pero también con mayor toxicidad. El beneficio en supervivencia libre de progresión fue mayor en las pacientes menores de 50 años, con receptores hormonales negativos, enfermedad visceral y que habían respondido a la quimioterapia [17,18].

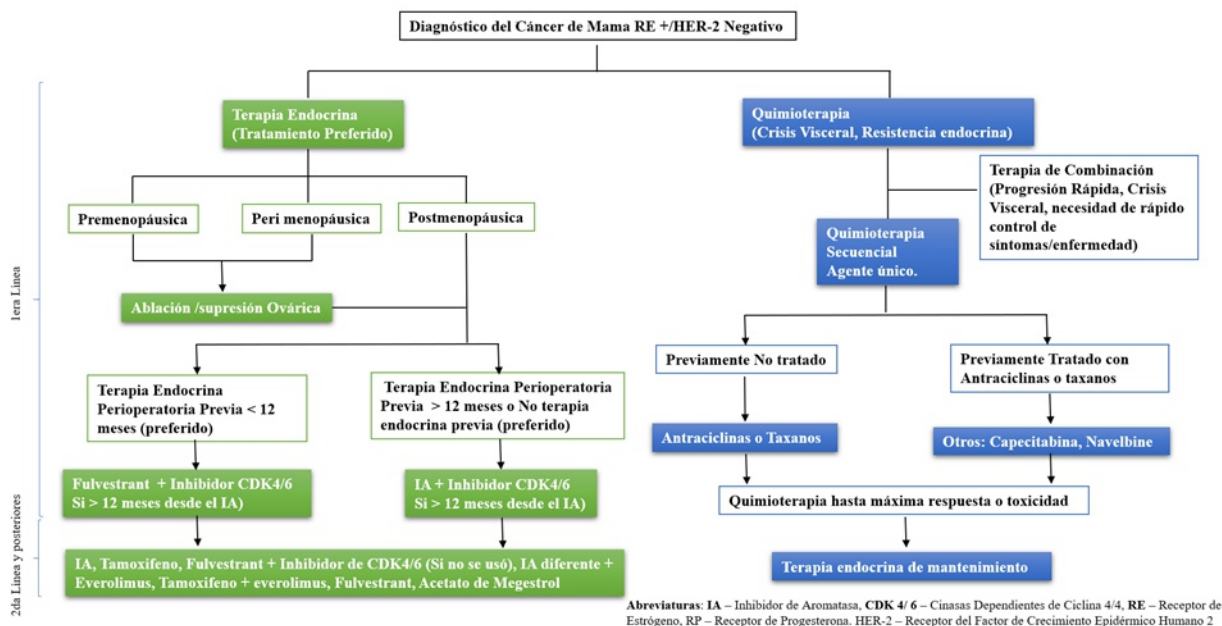
Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

La correcta evaluación de la respuesta ayuda en las decisiones sobre la duración del tratamiento y en la escogencia de los tratamientos subsecuentes. La historia clínica (síntomas) y el examen físico de las lesiones accesibles ayudan en la evaluación de la respuesta, más aún cuando la mejoría es franca. Por otro lado, también pudiera ser que los síntomas se confundan con la toxicidad o con otras condiciones no malignas. En alrededor de la mitad de las pacientes la enfermedad es no evaluable por examen físico. Por lo tanto, los cambios seriales en los estudios de imágenes son esenciales en la evaluación de la respuesta. Para ello se utilizan radiografías, tomografías, resonancias magnéticas, centelleos óseos. Hay que ser cuidadoso porque en ocasiones puede haber respuesta inicial al tratamiento con un aparente "empeoramiento" en el centelleo ("flare") [19]. La determinación periódica de los marcadores tumorales elevados, en especial CA 15.3 y CA 27.29 también pudieran ser útiles en el monitoreo del tratamiento.

2. Recomendaciones

2.1 En pacientes con receptores hormonales positivos se recomienda iniciar con terapia hormonal; sin embargo, en

Figura 2: Manejo del paciente con Cáncer de Mama Metastásico con Receptores de Estrógeno positivos y HER 2 negativo



casos de enfermedad rápidamente progresiva, muy sintomáticas, o con crisis visceral se sugiere iniciar con quimioterapia sistémica (29 votos a favor/0 en contra).

2.2 Se recomienda quimioterapia con un solo agente en la mayoría de las pacientes que requieran quimioterapia paliativa. La quimioterapia de combinación pudiera ser preferible en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, muy sintomáticas, o con crisis visceral (28 votos a favor/0 en contra).

2.3 Las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo deben recibir terapia antiHER-2 (30 votos a Favor/0 en contra).

2.4 Un agente modificador óseo (bifosfonato, denosumab) se debe utilizar como medicamento de soporte en combinación con la terapia sistémica en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas (previa evaluación por odontología). Se debe suplementar con calcio y vitamina, excepto exista contraindicación (30 votos a favor/0 en contra).

2.5 La duración del tratamiento debe ser individualizada tomando en consideración los propósitos que se quieren alcanzar con el paciente, los efectos secundarios y las alternativas de manejo. En general se continuará el tratamiento hasta alcanzar la mejor respuesta, hasta la progresión de la enfermedad y/o hasta que haya toxicidad limitante (31 votos a favor/0 en contra).

2.6 Los cambios seriales en los estudios de imágenes son esenciales en la evaluación de la respuesta (incluir los criterios de RECIST para la valoración de la respuesta). La determinación periódica de los marcadores tumorales

elevados, en especial CA 15.3 y CA 27.29, también pueden ser útiles en el monitoreo de la respuesta al tratamiento (30 votos a favor/0 en contra).

3. Recomendaciones Específicas De Manejo Sistémico

3.1. Pacientes con receptores hormonales positivos HER2 negativo

En general, el tratamiento de elección es la hormonoterapia. En la escogencia del tratamiento específico hay que tomar en consideración el estado menstrual. Por otro lado, en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y crisis visceral, la quimioterapia es la primera opción (Figura 2).

En la primera línea de tratamiento de las mujeres postmenopáusicas se recomienda el uso de un inhibidor de CDK 4/6 junto a un inhibidor de la aromatasa. La introducción de los inhibidores de CDK 4/6 ha sido el más importante avance terapéutico en los últimos años para este grupo de pacientes. Se han publicado 3 estudios Fase III que comparan la combinación del inhibidor de aromatasa con un inhibidor de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) y en los 3 estudios de demostró una mejoría sustancial de la supervivencia libre de progresión en comparación con el inhibidor de la aromatasa solo, con un perfil favorable de toxicidad [20-22]. Otras opciones en primera línea son el fulvestrant, principalmente en pacientes que debutan con enfermedad metastásica no visceral [23], o un inhibidor de aromatasa. En pacientes que hayan recibido un inhibidor de aromatasa en la adyuvancia, es posible utilizarlo nuevamente si el intervalo libre de enfermedad es mayor de 1 año.

Para la segunda línea y posteriores, de tratamiento en mujeres postmenopáusicas, no existe una secuencia

óptima de terapia endocrina tras la progresión a la primera línea. La segunda línea también incluye a las pacientes que han progresado dentro de los 12 meses de haber recibido adyuvancia con un inhibidor de aromatasa. En las pacientes con un claro beneficio inicial del tratamiento hormonal y que luego progresan a la primera línea, se debe continuar con líneas adicionales de terapia endocrina. Las opciones incluyen fulvestrant con inhibidor de la CDK 4/6, fulvestrant solo, everolimus con inhibidor de la aromatasa esteroideo o con tamoxifeno. La selección de tratamiento dependerá de los tipos de tratamientos anteriormente recibidos, de la respuesta y tolerancia a los tratamientos anteriores. La combinación con inhibidor de CDK 4/6 es apropiada si este no ha sido administrado previamente. La combinación del inhibidor de CDK 4/6 con fulvestrant ha demostrado mejorar sustancialmente la supervivencia libre de progresión junto con mayor retraso en el deterioro de la calidad de vida y con mayor alivio del dolor en comparación con fulvestrant solo [24,25]. La combinación de terapia endocrina con everolimus mejora la supervivencia libre de progresión, mas no la supervivencia global, a expensas de mayor toxicidad que la terapia endocrina sola [26]. En general, la quimioterapia se utiliza cuando hay clara evidencia de resistencia endocrina, enfermedad rápidamente progresiva y/o muy sintomática, o crisis visceral.

En las mujeres premenopáusicas las opciones de manejo son, en orden de preferencia: la supresión/ablación ovárica más terapia endocrina (inhibidor de la aromatasa, fulvestrant, tamoxifeno) más terapia blanco (inhibidor de CDK 4/6, everolimus), supresión/ablación ovárica más terapia endocrina sin terapia blanco, tamoxifeno solo. La supresión ovárica ofrece la ventaja de poder utilizar las terapias blanco (CDK 4/6, everolimus) que han demostrado mejorar los resultados en las pacientes postmenopáusicas. En adición, la combinación de supresión ovárica con tamoxifeno ha demostrado que mejora la supervivencia global en comparación con cualquiera de los dos tratamientos individuales [27]. La supresión ovárica y la ablación han mostrado resultados equivalentes [28]. El tamoxifeno solo es una alternativa razonable en pacientes que no han recibido hormonoterapia previamente, cuando se quiera evitar el tratamiento combinado y tiene tasa de respuesta en el orden de 45% [29]. En caso de progresión al tamoxifeno, o cuando se ha recibido tamoxifeno adyuvante reciente o cuando ha habido intolerancia al mismo, se recomienda supresión/ablación ovárica y continuar manejo como en las pacientes postmenopáusicas. En pacientes varones con cáncer de mama el tamoxifeno es el medicamento de elección.

3.1 Recomendaciones

Paciente Postmenopáusica

3.1.1 Primera línea preferida: Inhibidor de la aromatasa + inhibidor de CDK. Otras opciones: inhibidor de la aromatasa, fulvestrant (31 votos a favor/0 en contra).

3.1.2 Segunda línea: Fulvestrant + Inhibidor de CDK (si no se han recibido en primera línea), fulvestrant, exemestane, exemestane + everolimus (tras progresión a inhibi-

dor de la aromatasa no esteroideo), tamoxifeno. (29 votos a favor/0 en contra).

3.1.3 Tercera línea y ulteriores: Se puede continuar líneas hormonales adicionales en pacientes con respuesta a las hormonoterapias previas. Deberá cambiarse a quimioterapia en caso de resistencia comprobada a la hormonoterapia (33 votos a favor/o en contra).

Paciente Premenopáusica

3.1.4 Supresión ovárica (Quirúrgica o Farmacológica) + manejo similar a la paciente postmenopáusica. Alternativas: tamoxifeno si no ha recibido hormonoterapia previa. (29 votos a favor /0 en contra).

3.2. Pacientes con HER2 positivo

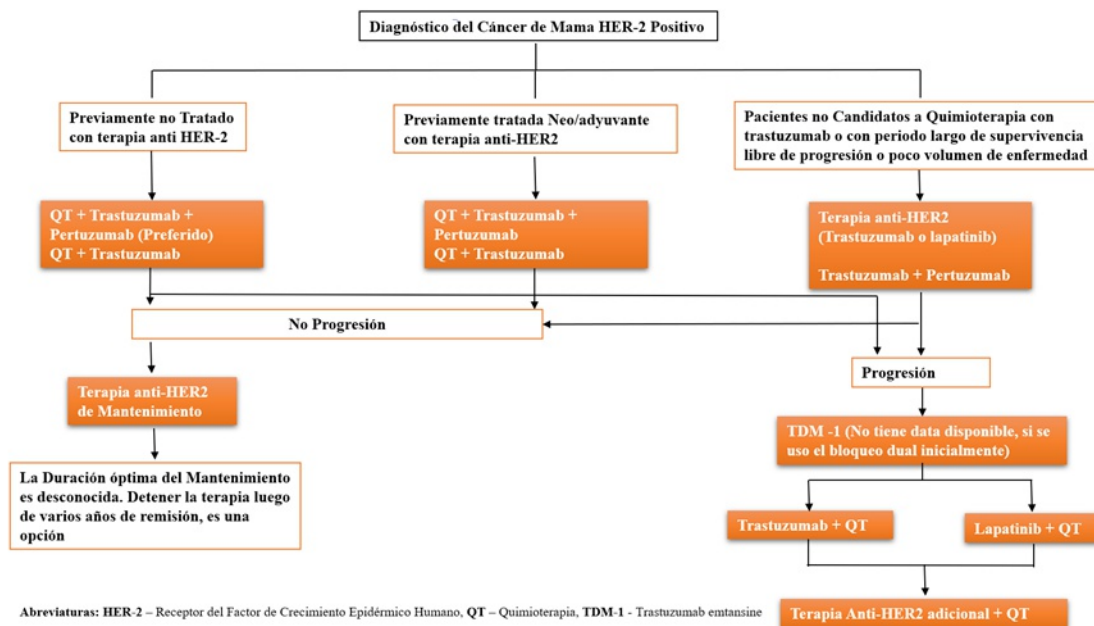
Entre los subtipos de cáncer de mama, el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo es el que mayor progreso ha tenido durante la última década. El tratamiento usualmente recomendado de primera línea es la quimioterapia con taxano más terapia anti-HER2. La quimioterapia más el doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab ha demostrado incrementar la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta [30], siendo los datos más robustos en los pacientes que no habían recibido trastuzumab en la neo/adyuvancia o con recaída a más de 12 meses de completar la adyuvancia con trastuzumab. La Quimioterapia con taxano o con vinorelbina más trastuzumab es una alternativa en pacientes que no puedan recibir pertuzumab [31]. Se puede considerar terapia anti-HER2 más terapia endocrina, sin quimioterapia, en casos muy seleccionados de pacientes con HER2 positivo con receptores hormonales positivos fuertes, con contraindicación a la quimioterapia, con un largo periodo libre de recurrencia, con poco volumen de enfermedad. También es posible utilizar terapia anti-HER2 más terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos luego de finalizar o suspender la quimioterapia. No se conoce con precisión la duración óptima del trastuzumab en pacientes con respuesta completa prolongada; pero se puede considerar suspenderlo, más aún si hay la posibilidad de reintroducirlo en caso de progresión de la enfermedad. El TDM-1 está indicado en la segunda línea y más allá de la segunda línea en pacientes previamente tratadas con trastuzumab que presenten progresión de la enfermedad. [32,33] Los esquemas en tercera línea y posteriores se basan en trastuzumab más otra quimioterapia, lapatinib más capecitabina. Queda pendiente por establecer cuál es la primera línea óptima en pacientes con recaída de la enfermedad luego de haber recibido doble bloqueo anti-HER2 en la neo/adyuvancia (Figura 3).

3.2 Recomendaciones

3.2.1 La terapia antiHER2 debe ser incluida temprano (desde la primera línea) y se debiera mantener en todas las líneas de tratamiento; excepto existan contraindicaciones (31 votos a favor/0 en contra).

3.2.2 En pacientes altamente seleccionados (receptores hormonales positivos, HER2 positivo, poca carga tumo-

Figura 3: Manejo del paciente con Cáncer de Mama Metastásico HER 2 positivo



ral) se pudiera iniciar con terapia endocrina + terapia antiHER2 (28 votos a favor/0 en contra).

3.2.3 También es razonable hacer un cambio electivo a terapia endocrina + terapia anti-HER2 en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 positivo en quienes se inició con quimioterapia + terapia antiHER2 (31 votos a favor/o en contra).

3.3. Pacientes con receptores hormonales negativos HER2 negativo (triple negativo)

El tratamiento del subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo es el que ha tenido menos avances. La piedra angular del tratamiento de estos pacientes es la quimioterapia; pero no es posible recomendar un esquema o secuencia específica de tratamiento (Figura 4). La elección del tratamiento debe tomar en consideración si se ha administrado adyuvancia, y el intervalo entre la adyuvancia y la recurrencia. En pacientes con intervalos mayores de 1 año es posible la reintroducción de los medicamentos antes usados, tomando en consideración la respuesta previa, tolerancia, dosis acumuladas y disponibilidad de tratamientos. En ausencia de contraindicación médica, las antraciclinas y los taxanos son los esquemas preferidos en la primera línea cuando no se hayan recibido en el neo/adyuvancia. Otras opciones disponibles y efectivas son la capecitabina y la vinorelbina, en especial cuando se desea evitar la alopecia. La duración del tratamiento debe ser individualizada. Usualmente el tratamiento (excepto antraciclinas) se da hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Lo que es toxicidad inaceptable debe definirse junto con la paciente. Los platinos son activos en las pacientes con tumores triple negativo con BRCA positivo.

3.3 Recomendaciones

3.3.1. La base de tratamiento es la quimioterapia paliativa. Las antraciclinas y los taxanos son los medicamentos de primera elección.

3.4. Pacientes con mutaciones germinales del BRCA

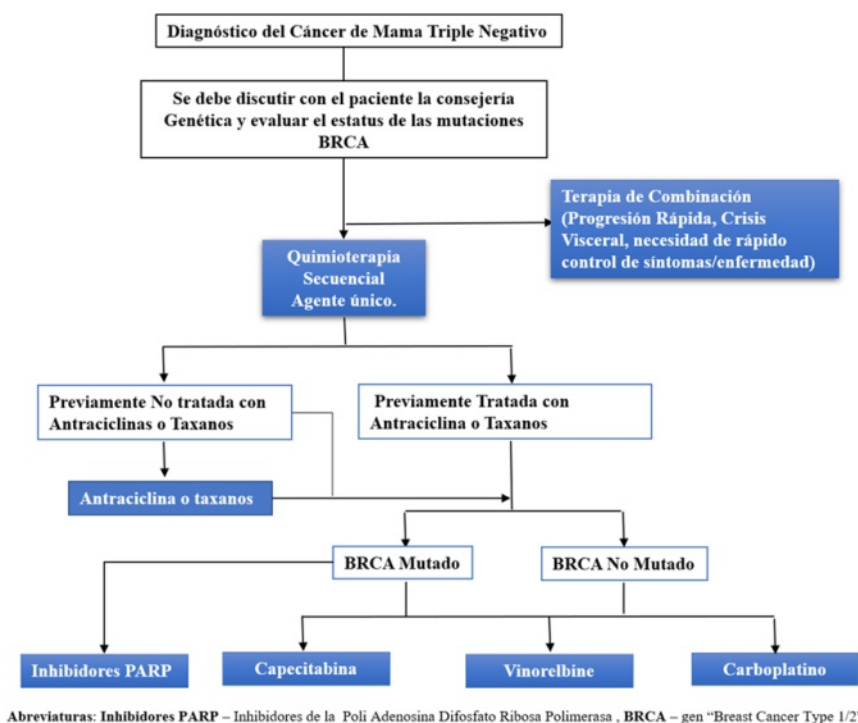
El Olaparib es un inhibidor oral de la Poli Adenosina Difosfato Ribosa Polimerasa (PARP) que ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutaciones germinales del BRCA (Figura 4). Los estudios incluyeron pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante o quimioterapia para enfermedad metastásica y fueron aleatorizados a recibir el inhibidor de PARP versus quimioterapia escogida por el médico tratante. Los inhibidores de PARP demostraron ser superiores en términos de supervivencia libre de progresión y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia [34].

3.4. Recomendaciones

3.4.1 Se recomienda los inhibidores de PARP sobre quimioterapia sistémica en pacientes con mutaciones germinales de BRCA (32 votos a Favor/0 en Contra).

4. Papel De La Cirugía En Cáncer De Mama Metastásico: Resección de enfermedad metastásica

La resección de metástasis es un tema controversial. Con alguna frecuencia el hígado es el único sitio de metástasis. Se han reportado supervivencias a 5 años entre 18% y 61% en pacientes con metastasectomía hepática. Las candidatas más apropiadas para metastasectomía hepática son aquellas con receptores hormonales positivos, con intervalo libre de recurrencia mayor de 1 año, con buena respuesta a la quimioterapia preopera-

Figura 4: Manejo del paciente con Cáncer de Mama Triple negativo

toria y con metástasis única u oligometástasis; siempre y cuando sea viable lograr una resección R0 con baja morbilidad [35]. De similar manera, la metastasectomía pulmonar tiene reportes de supervivencia a 5 años de 27% a 54% [36]. Otros sitios menos estudiados incluyen las metástasis cerebrales y las óseas.

Resección del tumor primario

Los estudios que evalúan la resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV de novo han tenido resultados contradictorios, por lo que no se recomienda como una estrategia de manejo en la mayoría de estos pacientes [37]. La resección del tumor primario pudiera ser razonable en pacientes con características clínicas favorables, tales como; en pacientes con buen estado general, con oligometástasis óseas, con receptores hormonales positivos y que hayan presentado una buena respuesta al tratamiento sistémico [38,39].

Resección paliativa del tumor primario en presencia de ulceración o sangrado

En este escenario no hay controversia: la cirugía paliativa puede mejorar la calidad de vida de la paciente cuando hay ulceración del tumor o hemorragia; siempre y cuando la lesión sea resecable y que el procedimiento se pueda hacer con baja morbilidad.

4. Recomendaciones

4.1. La necesidad de cirugía en el paciente con cáncer de mama metastásico se debe discutir dentro de un equipo multidisciplinario y se pudiera considerar en las siguientes situaciones:
(34 votos a favor /1 en contra)

- Enfermedad oligometastásica confinada a un órgano.
- Enfermedad local sintomática resecable.
- Control Local del primario con enfermedad sistémica de características favorables.
- Fracturas patológicas.

5. Papel De La Radioterapia En Cáncer De Mama Metastásico

El uso radioterapia al sitio primario en pacientes con cáncer de mama metastásico es controversial y no se recomienda de forma rutinaria. Estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado que ayuda al control local de la enfermedad, sin embargo, no se ha podido demostrar un beneficio consistente en la supervivencia global, por lo que la indicación de radioterapia debe ser individualizada. Por otro lado, en pacientes con recaídas loco-regionales ulceradas, dolorosas o sangrantes, se recomienda la radioterapia paliativa para control de síntomas.

La radiocirugía o radioterapia estereotáxica extracraneal (SRBT por sus siglas en inglés) es útil para tratar las metástasis cerebrales en pacientes con enfermedad sistémica controlada y enfermedad oligometastásica. Además, se puede utilizar esquemas cortos de radioterapia en pacientes con deterioro clínico o diseminación metastásica múltiple cuando se requiera aliviar síntomas como dolor, sangrado o afección cutánea.

Metástasis óseas

La mayor parte de las metástasis óseas afecta el esqueleto axial (cráneo, columna, sacro, pelvis). Se sugiere evaluar a pacientes con metástasis vertebrales inesta-

bles en conjunto con el neurocirujano, ya que en casos seleccionados se requiere cirugía con fin preventivo o por fractura. Los esquemas de radioterapia paliativa incluyen 37.5 Gy en 15 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones o una dosis única de 8 Gy. La efectividad para el control del dolor es equivalente con los diversos esquemas; sin embargo, debe tomarse en cuenta la expectativa del paciente y reservar los esquemas más cortos para pacientes con mal pronóstico a corto plazo [40].

Metástasis cerebrales

Las pacientes con cáncer de mama metastásico a cerebro se benefician de recibir radioterapia holocraneal. Esto se ha demostrado en múltiples estudios retrospectivos [41]. Las modalidades de radioterapia comprenden: irradiación total al encéfalo, radiocirugía estereotáxica (SRS) o ambas. La radioterapia total al encéfalo se utiliza cuando hay lesiones cerebrales metastásicas múltiples, primario no controlado o mal estado funcional.

La radiocirugía estereotáxica se recomienda para pacientes con ≤ 3 lesiones y ≤ 3 cm. La radiocirugía mejora la supervivencia en pacientes menores de 50 años. La adición de radioterapia a todo el encéfalo después de radiocirugía disminuye el riesgo de aparición de nuevas lesiones cerebrales, sin impacto en la supervivencia global y con un impacto desfavorable en la capacidad neurocognitiva del paciente [42].

Enfermedad Oligometastásica

SRBT en metástasis hepáticas: La radioterapia estereotáxica es una opción en pacientes con metástasis hepáticas que no son candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía y que tienen las siguientes características: con ECOG 0-1, enfermedad extrahepática ausente o estable, ≤ 3 lesiones y ≤ 3 cm, con buena función hepática, con volumen hepático funcional mayor de 1000 ml. El grupo limítrofe incluye pacientes con cuatro lesiones, con diámetro entre 4 y 6 cm, función hepática moderada y volumen hepático funcional de 700 a 1000 ml [43].

SRBT en metástasis pulmonares: La SRBT ha demostrado ser superior que la radioterapia externa con tasas de control local de 80%, 58% y 46% a 1, 3 y 5 años, equivalentes a cirugía.

SRBT a la columna: Las indicaciones abarcan: KPS mayor de 60%, lesión única o múltiple (hasta 2 vértebras consecutivas o hasta 3 sitios no contiguos), sin datos de compresión medular ni fractura patológica, residual o recurrente posterior a cirugía y con un intervalo mayor de 6 meses en casos de Re irradiación.

Control Local del Primario

En casos seleccionados se puede optimizar el control local del cáncer de mama y la axila una vez la enfermedad metastásica esté controlada. Por otro lado, en pacientes con enfermedad metastásica no controlada, pero con recaídas loco-regionales ulceradas, dolorosas o sangrantes se recomienda la radioterapia paliativa para control de síntomas.

5. Recomendaciones

5.1. Las pacientes con metástasis óseas sintomáticas se benefician de radioterapia paliativa (32 votos a favor/0 en Contra)

5.2. Los pacientes con metástasis cerebrales múltiples se benefician del manejo con radioterapia holocraneal. En los pacientes con enfermedad sistémica controlada y enfermedad oligometastásica, se recomienda el manejo con Radiocirugía Cerebral o Radioterapia Estereotáxica Extra Craneana (31 votos a favor/0 en contra).

5.4. Se recomienda la radioterapia paliativa para control local del primario en pacientes con dolor, sangrado y/o lesiones ulceradas.

6. Papel De La Radiología Intervencionista En El Cáncer De Mama Metastásico

La Quimio-Embolización Arterial Transcatéter (TACE) es una terapia regional que puede ofrecerse a pacientes con metástasis hepáticas no resecables. Consiste en suministrar altas dosis de quimioterapia directamente a la metástasis hepática en un intento por minimizar los efectos secundarios sistémicos. El efecto quimioterapéutico de TACE en las células tumorales se ve incrementado por la isquemia tumoral inducida por embolización de la terapia. En una serie de casos de pacientes con cáncer de mama y metástasis hepáticas no resecables, que fueron tratados con TACE luego de haber fallado a la terapia sistémica de primera y segunda línea se alcanzó una supervivencia media de 26 meses desde el diagnóstico de las metástasis hepáticas. Este nuevo enfoque para pacientes con cáncer de mama con metástasis hepáticas es un complemento de la terapia sistémica existente y ofrece una terapia paliativa bien tolerada en pacientes con un pronóstico históricamente sombrío [44,45]. La ablación térmica (radiofrecuencia, microondas, crio-ablación y electroporación) brinda control local de la enfermedad oligometastásica en pulmón, hígado y hueso [46]. La elección del paciente para cada terapia será discutida en un equipo multidisciplinario y dependerá de la localización, tamaño y órgano.

6. Recomendaciones

6.1 En pacientes con cáncer de mama y enfermedad oligometastásica, se puede discutir dentro de un grupo multidisciplinario, la utilidad de técnicas ablativas o trans arteriales para el control de la enfermedad sistémica (31 votos a favor/0 en contra).

7. Papel De Los Cuidados Paliativos En El Cáncer De Mama Metastásico

Los cuidados paliativos brindan a los pacientes y a sus familias una atención integral de cuidados para el manejo de síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes, que usualmente surgen en etapas avanzadas de la enfermedad [47]. La referencia a equipos de cuidados paliativos brinda al paciente y a su familia la posibilidad de impactar positivamente en el control de los síntomas, en la calidad de vida y en la supervivencia. La evaluación temprana permite el manejo de la angustia física y psicosocial, así como también la discusión anticipada de direc-

trices. El control del dolor es una prioridad. La fatiga asociada al cáncer es muy frecuente y ejerce un impacto deletéreo en la calidad de vida. Su etiología es compleja y requiere un manejo efectivo multidimensional [48,49].

Criterios para consulta en atención paliativa: [50]

1. Paciente con diagnóstico de cáncer que limita la vida.
2. Opciones limitadas de tratamiento contra el cáncer debido a acceso limitado al tratamiento contra el cáncer, proceso avanzado de enfermedad, condiciones comórbidas múltiples y/o severas (que impidan el tratamiento usual), declinación funcional rápidamente progresiva o estado funcional deficiente persistentemente.
3. Paciente con dolor oncológico que siga siendo resistente a las intervenciones convencionales, tales como: dolor neuropático, dolor incidental o dolor irruptivo, dolor con angustia psicosocial y/o familiar, rápida intensificación de la dosis de opioides.
4. Paciente con síntoma de difícil control o refractario a las intervenciones convencionales, por ejemplo: disnea y/o delirio.

6. Recomendaciones

- 6.1. En todos los pacientes con cáncer se debe realizar una detección de necesidades de atención en cuidados paliativos, a intervalos apropiados y según lo indicado clínicamente (31 votos a favor/0 en contra).
- 6.2. Los pacientes, familias, cuidadores deben ser informados de que los cuidados paliativos son una parte integral de su atención (35 votos a favor /0 en contra).

REFERENCIAS

- [1] Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000; 26(3): p. 151 -168.
- [2] Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12): p. 2395 - 2405.
- [3] Amir E, Clemons M, Purdie C, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(6): p. 708-14.
- [4] De Dueñas E, Hernández A, Zotano A, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(3): p. 507-15.
- [5] Hortobagyi G, Smith T, Legha S, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1983; 1(12): p. 776 -86.
- [6] Clark G, Sledge G, Osborne C, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1987; 5(1): p. 55 -61.
- [7] Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(7): p. 2401 - 8.
- [8] Robertson J, Dixon A, Nicholson R, et al. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 22(3): p. 221 -227.
- [9] Barrios C, Sampaio C, Vinholes J, et al. What is the role of chemotherapy in estrogen receptor-positive, advanced breast cancer? *Ann Oncol.* 2009; 20(7): p. 1157 -1162.
- [10] Stuart-Harris R, Shadbolt B, Palmqvist C, et al. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: an analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. *Breast.* 2009; 18(6): p. 351-355.
- [11] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(33): p. 5287 - 5312.
- [12] Taylor S, Gelman R, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med.* 1986; 104(4): p. 455 - 461.
- [13] The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol.* 1986; 4(2): p. 186-93.
- [14] Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000; 26(3): p. 151-68.
- [15] Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol.* 2017; 8(2): p. 120-134.
- [16] Dhesy-Third S, Fletcher C, Blanchette P, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35(18): p. 2062-2081.
- [17] Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011. 2011; 29(16): p. 2144-9.
- [18] Park Y, Jung K, Im S, et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): p. 1732-9.
- [19] Vogel C, Schoenfelder J, Shemano I, et al. Worse-

- ning bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13(5): p. 1123-9.
- [20] Finn R, Martin M, Rugo HS H, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: p. 1925-1936.
- [21] Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive. *N Engl J Med.* 2016; 375: p. 1738-1748.
- [22] Goetz M, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: p. 3638-3646.
- [23] Robertson F, Bondarenko I, Trishkina E, 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.* 2016; 388: p. 2997-3005.
- [24] Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 4: p. 425-439.
- [25] Harbeck N, Iyer S, Turner N. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016; 27(6): p. 1047-1054.
- [26] Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, 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): p. 2357-62.
- [27] Klijn J, Beex L, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(11): p. 903 - 911.
- [28] Taylor C, Green S, Dalton W, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1998; 16(3): p. 1994-1999.
- [29] Sunderland M, Osborne C. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol.* 1991. 1991; 9(7): p. 1283 - 1297.
- [30] Swain S, Kim K, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: p. 461-471.
- [31] Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(3): p. 264-71.
- [32] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367: p. 1783-1791.
- [33] Krop I, Kim S, Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): p. 743-754.
- [34] Robson M, Im S, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): p. 523 - 533.
- [35] Tasleem S, Bolger J, Kelly M. The role of liver resection in patients with metastatic breast cancer: a systematic review examining the survival impact. *Ir J Med Sci.* 2018; 187(4): p. 1009-1020.
- [36] Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *NCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2010; 102(7): p. 456-463.
- [37] Tosello G, Torloni M, Mota B, et al. Breast surgery for metastatic breast cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 3: p. Art. No.: CD011276.
- [38] Poggio F, Lambertini M, De Azambuja E. Controversies in Oncology: Surgery of the primary tumour in patients presenting with de novo metastatic breast cancer: to do or not to do. *ESMO Open.* 2018; 3: p. e000324.
- [39] Rashid O, Takabe K. Does Removal of the Primary Tumor in Metastatic Breast Cancer Improve Survival? *J Womens Health (Larchmt).* 2014; 2(23): p. 184-8.
- [40] Sze W, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD004721. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 2: p. CD004721.
- [41] Cardoso F, Bedard P, Winer E, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(17): p. 1174-1181.
- [42] Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 2009; 91(1): p. 67-74.
- [43] Ricardi U, Badellino S, Filippi A. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *J Radiat Res.* 2016; 57(Suppl 1): p. i58-i68.
- [44] Cho S, Kitisin K, Buck D, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization Is a Feasible Palliative Locoregional Therapy for Breast Cancer Liver Metastases. *International Journal of Surgical Oncology.* 2010; p. Article ID 251621.
- [45] Lin Y, Médioni J, Amouyal G, et al. Doxorubicin-loaded 70-150 µm microspheres for liver-dominant Metastatic Breast Cancer: Results and Outcomes of a Pilot Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017.;

- 40(1): p. 81-89.
- [46] Barral M, Auperin A, Hakime A, et al. Percutaneous Thermal Ablation of Breast Cancer Metastases in Oligometastatic Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2016) 39: 885. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39: p. 885-93.
- [47] Gomes B. Palliative Care: If It Makes a Difference, Why Wait? *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): p. 1420-1.
- [48] Distelhorst S, Cleary JF J, Ganz P, et al. Optimisation of the continuum of supportive and palliative care for patients with breast cancer in low-income and middle-income countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative, 2014. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): p. 137-47.
- [49] Ferrell B, Temel J, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(1): p. 96-112.
- [50] Rabow M, Small R, Jow A, et al. The value of embedding: integrated palliative care for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 167(3): p. 703 - 708.