

Manejo del cáncer de mama Estadio IV

*Manuela Lecuona**

RESUMEN

El cáncer de mama Estadio IV se define como la diseminación de células tumorales más allá de la mama, la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales. Globalmente, 5-10% de las mujeres tienen metástasis al momento del diagnóstico y hasta un 30% de aquellas con estadios tempranos al inicio desarrollará metástasis en algún momento.

Se estima una mediana de supervivencia global en cáncer de mama metastásico de 3 años, con un intervalo que va desde pocos meses hasta muchos años, y una supervivencia a 5 años que ronda el 25%. Continúa siendo una enfermedad tratable pero no curable.

Los objetivos terapéuticos en enfermedad metastásica principalmente son: prolongación de la supervivencia global y libre de enfermedad, disminución de síntomas y complicaciones asociadas al cáncer y mejoras en la calidad de vida de las pacientes.

En la actualidad, estas metas son alcanzadas principalmente con la utilización de terapias sistémicas como la quimioterapia, la hormonoterapia o el uso de agentes biológicos. En algunas circunstancias, el tratamiento locorregional también contribuye a lograr estos objetivos.

La elección del tratamiento sistémico está principalmente determinada por la biología tumoral, ya que esto permite el empleo de terapias dirigidas. En los tumores Luminales, deberá emplearse hormonoterapia, sola o

* Hospital Carlos G. Durand

Correo electrónico de contacto:
manuela31@gmail.com

en asociación con otros esquemas. En tumores HER2+, se indicará, de ser posible, como primera línea de tratamiento doble bloqueo anti-HER más quimioterapia. El subgrupo de peor pronóstico está representado por los tumores Triple Negativos, para los cuales no existen blancos terapéuticos dirigidos. En este caso, se utilizará quimioterapia. Se deberá usar terapia de mantenimiento luego de lograr el control de la enfermedad en tumores Luminales y HER2+.

El rol del tratamiento locorregional en cáncer de mama metastásico continúa siendo un tema de debate. Actualmente, algunos estudios sugieren que podrían obtenerse algunos beneficios, aunque aún hacen falta más datos para sostener su indicación.

Deberá garantizarse un abordaje multidisciplinario y un seguimiento cercano de estas pacientes, con el fin de valorar la respuesta al tratamiento, la aparición de toxicidad inaceptable y las condiciones de calidad de vida.

Palabras clave

Cáncer de mama metastásico. HER2+. Triple Negativo. Luminal. Sobrevida Global. Sobrevida Libre de Progresión. Quimioterapia. Hormonoterapia.

SUMMARY

Stage IV breast cancer is defined as the spread of tumor cells beyond the breast, chest wall, and regional lymph nodes. Globally, 5-10% of women have metastases at diagnosis, and up to 30% of those with early stages of onset will develop metastases at some point.

A median overall survival in metastatic breast cancer of 3 years is estimated, with an interval ranging from a few months to many years, and a 5-year survival of around 25%. It remains a treatable but not curable disease.

The therapeutic goals in metastatic disease are mainly: prolongation of global and disease-free survival, decrease in symptoms and complications associated with cancer, and improvements in the quality of life of patients.

At present, these goals are mainly achieved with the use of systemic therapies such as chemotherapy, hormonal therapy or the use of biological agents. In some circumstances locoregional treatment also contributes to achieving these goals.

The choice of systemic treatment is mainly determined by tumor biology, since this allows the use of targeted therapies. In Luminal tumors, hormone therapy should be used, alone or in association with other schemes. In HER2+ tumors, double blocking anti-HER plus chemotherapy will be indicated if possible as the first line of treatment. The worst prognosis subgroup is represented by Triple Negative tumors for which there are no targeted therapeutic targets. In this case chemotherapy will be used. Maintenance therapy should be used after achieving control of the disease in Luminal tumors and HER2+.

The role of locoregional treatment in metastatic breast cancer continues to be a matter of debate. Currently some studies suggest that some benefits could be obtained although more data are still needed to support its indication.

A multidisciplinary approach and close monitoring of these patients should be guaranteed in order to assess the response to treatment, the appearance of unacceptable toxicity and quality of life conditions.

Key Words

Metastatic breast cancer. HER2+. Triple Negative. Luminal. Global Survival. Progression Free Survival. Chemotherapy. Hormone therapy

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en esta población a nivel mundial. Globalmente, 5-10% de las mujeres tienen metástasis al momento del diagnóstico y hasta un 30% de aquellas con estadios tempranos al inicio desarrollará metástasis en algún momento. Sin embargo, existen diferencias regionales: en países de altos ingresos se registran menos casos de cáncer de mama Estadio IV de inicio (menos del 8%) mientras que en países de bajos o medianos recursos este número asciende hasta un 30%.¹

El cáncer de mama Estadio IV está incluido, junto con el cáncer de mama localmente avanzado, dentro del grupo denominado *cáncer de mama avanzado*. Se define como la diseminación de células tumorales más allá de la mama, la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales.² Los ganglios regionales incluyen los ganglios axilares, mamarios internos, infra y supraclaviculares homolaterales al tumor. La presencia tumoral en ganglios de la axila contralateral, cadena mamaria interna contralateral o cervicales homolaterales y más allá se considera metástasis a distancia.³

La *enfermedad oligometastásica* se define como aquella enfermedad metastásica de bajo volumen, limitada en número y tamaño de metástasis (hasta 5, no necesariamente en el mismo órgano) potencialmente pasible de tratamiento local.⁴

Las micrometástasis en médula ósea, las células tumorales circulantes y los depósitos tumorales no mayores a 0,2 mm (detectados como hallazgos, por ejemplo en una ooforectomía) se conocen con el nombre de *células tumorales y clusters microscópicos diseminados*. Estos hallazgos aislados no constituyen en sí mismos enfermedad metastásica, pero sí se asocian a mayor riesgo de recurrencia y muerte en pacientes con estadios tempranos y a menor sobrevida en pacientes metastásicas.³

La denominación de *Estadio IV* deriva del sistema de clasificación TNM creado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC). Según este sistema, la presencia de tumor diseminado califica como M1 y se estadifica automáticamente como Estadio IV, independientemente del tamaño del tumor primario y los nó-

Cuadro 1. Estadios anatómicos del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Nota: La presencia de M1 se estadifica automáticamente como Estadio IV, independientemente del tamaño del tumor primario y los nódulos linfáticos regionales (T y N).

Fuente: Hortobagyi G, Connolly J, D'orsi C *et al.* Breast (chapter 48). In: AJCC Cancer Staging Manual, 8va ed. 2018, p. 625.

dulos linfáticos regionales (T y N). La presencia de metástasis puede establecerse mediante la clínica, las imágenes y, de ser posible, mediante confirmación histológica. (Cuadro 1)³

Recientemente se ha subdividido la estadiificación del cáncer de mama en dos tipos de estadios: anatómico y pronóstico. El estadio anatómico corresponde al antiguo sistema de clasificación basado en el TNM. El estadio pronóstico, sin embargo, considera la presencia de otros factores que actúan como elementos pronósticos y predictivos merced a los avances diagnósticos y terapéuticos. Entre ellos se encuentran el estado de Receptores Hormonales (RH), la sobreexpresión de HER2 y el Grado tumoral. El estadio anatómico y pronóstico no siempre coinciden. Sin embargo, la presencia de M1 hace que el estadio permanezca inalterado independientemente de cualquiera de los tres factores pronósticos mencionados.³ Es de suponer que la presencia de metástasis es un subrogante de la agresividad tumoral, de modo que no sería sorprendente que, al analizar las características del mismo, nos encontráramos con alto grado histológico y probablemente con tumores Triple Negativos o HER2 positivo (HER2+).

En una paciente con cáncer de mama, las metástasis pueden estar presentes desde el inicio o ser la expresión de una recaída a distancia. Las células tumorales pueden diseminarse por vía linfática o hematológica. Los principales sitios de metástasis en cáncer de mama son hueso, pulmón, hígado y cerebro, aunque no son los únicos.

Se estima una mediana de supervivencia global en cáncer de mama metastásico de 3 años, con un intervalo que va desde pocos meses hasta muchos años y una supervivencia a 5 años que ronda el 25%.⁴ Continúa siendo una enfermedad tratable pero no curable. Se postula que, en el futuro, con los avances terapéuticos, algunos subgrupos puedan llegar a ser curables.⁵

Una de las cuestiones fundamentales debatidas en el siglo pasado se centró en si el cáncer de mama es un enfermedad local que se extiende ordenadamente o si se trata de una enfermedad sistémica de inicio. Estas dos teorías se conocen con el nombre de *paradigmas de Halsted y de Fisher* y constituyeron las bases sobre las que se apoyó el tratamiento de esta enfermedad en el siglo xx. La aceptación preponderante de la teoría de Fisher dio como resultado un viraje hacia tratamientos quirúrgicos más conservadores y jerarquizó el tratamiento sistémico. Sin embargo, existe evidencia creciente en cuanto al impacto del control local sobre la evolución de la enfermedad. Por esto mismo, actualmente la tendencia es a pensar que la verdad se encuentra en un punto medio entre estas dos postulaciones.⁵

En líneas generales, el abordaje del cáncer de mama Estadio IV debe ser siempre multidisciplinario. Al momento del diagnóstico, se les deberá ofrecer a todos los pacientes apoyo psicosocial, manejo adecuado de los síntomas y cuidados de sostén. Los objetivos del tratamiento deberán ser discutidos dejando en claro el carácter incurable de la enfermedad, pero la posibilidad de vivir con la misma por largos períodos de tiempo en algunos casos.⁴

Los objetivos terapéuticos en enfermedad metastásica principalmente son: prolongación de la sobrevida global y libre de enfermedad, disminución de síntomas y complicaciones asociadas al cáncer y mejoras en la calidad de vida de las pacientes.

En la actualidad, estas metas son alcanzadas principalmente con la utilización de terapias sistémicas como la quimioterapia, la hormonoterapia o el uso de agentes biológicos. En algunas circunstancias el tratamiento locorregional también contribuye a lograr estos objetivos.²

En los últimos 25 años, se han desarrollado numerosas opciones terapéuticas para el cáncer de mama. En la década de 1990, se introdujeron los taxanos así como regímenes con dosis densas de antraciclinas. En el año 1997, se introdujo el uso de inhibidores de la aromatasas (IA) en cáncer de mama metastásico; y en 2005 lo mismo sucedió con el fulvestrant. El primer tratamiento inmunológico, trastuzumab, estuvo disponible en el año 2000. La incorporación de estas modalidades de tratamiento del cáncer de mama dio resultados beneficiosos en términos de sobrevida

global y sobrevida libre de enfermedad. El mayor impacto se observó en el subgrupo de pacientes HER2+.⁶

Si bien globalmente los avances han sido enormes, el progreso ha sido más lento en el subgrupo de cáncer avanzado, tanto en términos de mejoría de resultados como en calidad de vida, conciencia e información. Algunos estudios más recientes parecieran indicar una mejoría en sobrevida global principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ con acceso a los mejores cuidados disponibles y especialmente en casos *de novo* (los casos recurrentes parecen ser de más difícil manejo). Desde la introducción de los inhibidores de aromataasa y el advenimiento de la terapia dirigida anti-HER2, el ritmo de los avances en cáncer de mama metastásico ha declinado.

La sobrevida media está fuertemente influenciada por el subtipo molecular del tumor, las características del paciente y el acceso a los tratamientos disponibles. Para pacientes metastásicas HER2+ pertenecientes a países desarrollados, puede observarse hoy en día una sobrevida global mayor a 5 años. Algo similar se observa en pacientes con Receptores Hormonales positivos, mientras que pacientes con tumores Triple Negativos continúan teniendo los peores resultados. (Apéndice. Gráfico 1)¹

En la última década, ha habido avances en el nivel de evidencia usada para gran parte de las recomendaciones en cáncer de mama avanzado, pero todavía se encuentran lejos de la evidencia existente para la mayoría de las guías de cáncer de mama en estadios tempranos.¹

Existen aún numerosos desafíos para la comunidad científica en torno al tema tratado en esta monografía. Entre ellos, podemos mencionar algunas áreas a desarrollar:

- Continuar en la búsqueda de un tratamiento curativo
- Clarificar el rol del tratamiento locorregional
- Garantizar el acceso a los estándares de cuidado actual y las mejores terapias disponibles para todos los pacientes, especialmente en países de bajos recursos donde se observan los mayores obstáculos
- Adaptar las guías internacionales de práctica clínica a diferentes entornos con recursos dispares (por ejemplo, África, Asia y Sudamérica)

- Mejorar las herramientas específicas para la evaluación de la calidad de vida.

A continuación se desarrollarán los principales conceptos actuales en el manejo del cáncer de mama Estadio IV, haciendo hincapié en los tratamientos disponibles.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de mama, además de una completa anamnesis, examen físico y de laboratorio, se deberá decidir sobre la necesidad o no de realizar estudios por imágenes adicionales para la identificación de metástasis a distancia.

Según el AJCC, las indicaciones de evaluación imagenológica para búsqueda de metástasis en la estadificación del cáncer de mama varían según el T y el N. Todas las guías coinciden en que debe realizarse si existen hallazgos en la anamnesis, el examen físico o si los resultados de laboratorio son sugestivos de metástasis. Ejemplos de estos últimos son, entre otros, alteraciones de las pruebas de función hepática u ósea (FAL ósea o calcio elevados), alteraciones de la función renal, presencia de citopenias.

La mayoría de los expertos coincide en que en pacientes asintomáticas T1-2 No con análisis de laboratorio normales no estaría indicado realizar estudios radiológicos de estadificación de forma rutinaria y sí lo estaría en pacientes con enfermedad ganglionar voluminosa (N2). Existe mayor discordancia sobre las recomendaciones en pacientes T2 N1.³

En concordancia con lo mencionado, se podrá arribar al diagnóstico de enfermedad metastásica tanto por medio de la clínica como mediante el uso de técnicas de imagen. La evaluación mínima que debe realizarse en pacientes con cáncer de mama avanzado incluye anamnesis, examen físico, estudios de laboratorio (hematológicos y bioquímicos) e imágenes de tórax, abdomen y huesos. En líneas generales, imágenes del SNC no deben realizarse de rutina en pacientes asintomáticas.⁴ Eventualmente podrían realizarse en casos de tumores HER2+ o Triple Negativo, dado que estos subtipos tienen más incidencia de metástasis cerebrales.⁷ El valor de los marcadores tumorales (por ejemplo, CA 15-3) en el diagnóstico y seguimiento no está bien establecido, aunque pueden usarse como ayuda para evaluar respuesta al tratamiento. Sin embargo, el aumento aislado

de los marcadores tumorales no debe emplearse para iniciar un cambio en la terapia instituida.

Siempre que sea posible, deberá realizarse una biopsia, preferentemente histológica, de la metástasis encontrada para certificar su naturaleza, especialmente si se trata del primer hallazgo metastásico. Se sugiere asimismo determinar la presencia de RH y HER2 en dicha muestra. La discordancia inmunohistoquímica (IHQ) entre el tumor primario y la metástasis puede ser del 5 al 30%. Esta discordancia puede indicar un cambio en la biología del tumor, un efecto diferencial del tratamiento en subgrupos de clones o heterogeneidad tumoral, pero puede tratarse también de un fenómeno metodológico. Para reducir el riesgo de un problema metodológico, se sugiere que, al momento de realizar la IHQ de la nueva biopsia, se revise y rehaga la IHQ del tumor primario simultáneamente.⁸ En particular, para cada subtipo, las tasas de discordancia son aproximadamente:^{9,10}

- De RE negativos a RE+: 3,4 - 60%
- De RE+ a RE negativos: 7,2 - 31%
- Para HER2 en ambos sentidos: 0,7-11%

Una vez confirmado el carácter metastásico de la/las lesiones estudiadas, se clasificará el cáncer de mama como Estadio IV, independientemente de otros factores.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Se denomina *factores pronósticos* a aquellos que nos dan información sobre los resultados clínicos que se esperan por las características propias de la enfermedad librada a su evolución natural, independientemente del tratamiento otorgado.

Los *factores predictivos*, en cambio, son aquellos que nos hablan sobre la posibilidad de respuesta a una determinada terapéutica (por ejemplo, características del blanco terapéutico o epifenómenos que lo influyen). Si bien los mencionamos por separado, en muchos casos los marcadores pronósticos y predictivos se superponen (por ejemplo, sobreexpresión de HER2). A continuación, mencionaremos algunos de ellos:

a. Factores pronósticos¹¹

- Intervalo hasta la recaída: mayor o igual a 2 años
- Localización de metástasis: en pared torácica, ganglios linfáticos o hueso suelen tener mayor sobrevida libre de progresión que metástasis hepáticas o linfangitis carcinomatosa pulmonar.
- Crisis visceral
- RH+ mejoran el pronóstico, especialmente si ambos son positivos.
- Pacientes HER2 + o TN tienen peor pronóstico, si no se toman en cuenta las terapias dirigidas actualmente disponibles.
- Pérdida significativa de peso, mal *performance status*, LDH aumentada
- Edad menor a 35 años
- Células tumorales circulantes
- Análisis de expresión de genes: tienen utilidad pronóstica y predictiva en cáncer de mama no metastásico. Se sugiere que podría ser útil también en pacientes metastásicas aunque se aguardan mayores datos para recomendar su uso.

El estadio inicial al diagnóstico no indica el pronóstico luego de la recaída.

b. Factores predictivos

- RH+ predice respuesta a hormonoterapia.
- HER2+ predice respuesta a terapias dirigidas anti-HER2.
- Expresión de PDL1 (*programmed cell death ligand*) predice beneficios agregando el anticuerpo anti PDL1 (atezolizumab) a taxanos en tumores Triple Negativos.
- Pacientes HER2 negativo con mutaciones BRCA parecen beneficiarse del empleo de PARP (olaparib).¹²

Los marcadores tumorales (CA 15.3, CA 27.29) no son predictores de respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTOS

Tratamientos Sistémicos

Consideraciones generales

En la actualidad, a pesar de que el cáncer de mama Estadio IV continúa siendo incurable, se han logrado importantes avances en términos de sobrevida, principalmente gracias al desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos en las últimas décadas. Si bien en otros apartados del presente trabajo describiremos el rol del tratamiento locorregional y de tratamientos locales por sitios específicos de metástasis, el tratamiento de elección en cáncer de mama Estadio IV es fundamentalmente sistémico.

En el pasado, el enfoque terapéutico del cáncer metastásico era meramente paliativo. Hoy en día, si bien sigue siendo una entidad sin cura, el tratamiento no se limita al manejo sintomático sino que tiene como objetivos prolongar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Existen principalmente tres grupos de opciones terapéuticas: terapia endocrina, terapia anti-HER2 y quimioterapia. La elección de una o más de ellas dependerá de múltiples factores. Deberá establecerse si existe o no compromiso óseo y la biología molecular del tumor.⁹

a) Principios generales para guiar la elección del tratamiento sistémico

- *Carga tumoral (tumor burden):* este término se refiere a la extensión de la enfermedad (número y lugar de las metástasis) así como a la presencia de síntomas asociados. Influye particularmente en la decisión de usar uno o varios agentes quimioterápicos simultáneos. En pacientes con baja carga tumoral, se prefiere el uso secuencial de monoquimioterapia, ya que genera menos toxicidad y tiene el mismo impacto en sobrevida global que la combinación de agentes.¹³ Por su parte, la poliquimioterapia genera mayor tasa de respuesta y toxicidad, incluido mayor riesgo de neutropenia febril, por lo que se reserva para pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, gran carga tumoral y síntomas asociados (por ejemplo, disnea por metástasis pulmonares difusas o dolor en hipocondrio derecho por metástasis hepáticas expansivas).

- *Inmunohistoquímica del tumor:* Receptores Hormonales (Estrógeno y Progesterona) y sobreexpresión de HER2.⁴ La positividad para HER2 brinda la posibilidad de un tratamiento dirigido a este blanco molecular permitiendo una mayor sobrevida libre de enfermedad. La positividad para Receptores Hormonales permite que la paciente reciba terapia hormonal.¹⁴
- *Edad:* la edad no debe ser un factor que determine la intensidad del tratamiento, como, por ejemplo, no tratar pacientes añosas o sobretratar pacientes jóvenes.

Tabla I. ECOG performance status scale (1982)

Grade	ECOG performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Nota: Escala diseñada para evaluar la funcionalidad de pacientes oncológicos

0. Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo con igual rendimiento que el de la pre-enfermedad sin restricción.
1. Restringido en actividad físicamente agotadora pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo tareas de naturaleza liviana o sedentaria, por ej. tareas domésticas livianas, trabajos de oficina.
2. Ambulatorio y capaz de todo autocuidado pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral; en torno a un 50% de horas de deambulación.
3. Capaz solo de autocuidado limitado; confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de deambulación.
4. Completamente incapaz; no puede llevar a cabo nada de autocuidados; totalmente confinado a la cama o a una silla.
5. Muerto.

Fuente: <<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Acceso:10/8/19>.

- *Performance status y comorbilidades*: pacientes con pobre *performance status* y/o múltiples comorbilidades podrían no beneficiarse del tratamiento en absoluto, especialmente si tienen síntomas bien controlados y un mayor riesgo de morir por una causa distinta al cáncer. ECOG *performance status* de 3 o más es indicación de cuidados paliativos. (Tabla I)¹⁵

Si la decisión fuera tratar, deberá optarse por el tratamiento que mejor se ajuste a dichas comorbilidades. Mencionamos algunos ejemplos:

- En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o riesgo alto de presentarla (por ejemplo, pacientes añosas) no se recomienda el uso de antraciclinas por su cardiotoxicidad y la existencia de alternativas apropiadas.
 - Pacientes con dificultades para la deglución, metástasis peritoneales sintomáticas o con dificultades en la adherencia a un tratamiento diario no son buenas candidatas para tratamientos vía oral como, por ejemplo, capecitabina.
 - Pacientes en riesgo de hiperglucemia o con intolerancia de cualquier tipo a corticoides no son buenas candidatas a recibir agentes que requieran premedicación con esteroides.
-
- *Tratamientos previos y su toxicidad*: no existe una secuencia óptima preestablecida para la administración de los agentes disponibles. Habrá que tener en cuenta las terapias recibidas y su toxicidad. Se intentará usar agentes distintos a los previamente utilizados, preferentemente de otra clase para evitar fenómenos de resistencia cruzada. (por ejemplo, en pacientes que ya recibieron antraciclinas, se sugiere evitarlas por la acumulación de cardiotoxicidad, y en su lugar usar un esquema con taxanos).
 - *Mutaciones BRCA1/2*: varios estudios sugieren beneficios con el uso de agentes a base de platino en este grupo de pacientes.^{16, 17}
 - *Preferencias del paciente, factores psicológicos y socioeconómicos*
 - *Estado pre o post menopáusico* (en el caso de hormonoterapia)
 - *Disponibilidad* de drogas en el país del paciente.

b) Indicaciones de quimioterapia

Las pacientes con indicación de quimioterapia son aquellas con tumores con receptores hormonales negativos, ya que no son candidatas a hormonoterapia. Esto incluye tumores Triple Negativos o HER2+. En este último caso, se debe añadir la terapia específica anti-HER2. También está indicado administrar quimioterapia en aquellas pacientes con Receptores Hormonales positivos pero que hayan desarrollado resistencia a la terapia endocrina y progresión de la enfermedad así como en aquellas que presenten crisis visceral.

Las guías ESO-ESMO⁴ para cáncer de mama avanzado aportan algunas definiciones de utilidad para entender estos conceptos.

- Se define *crisis visceral* como la disfunción severa de órgano establecida sobre la base de signos y síntomas, estudios de laboratorio y rápida progresión de la enfermedad. No es la mera presencia de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral importante que conduce a la indicación de terapia más rápida y eficaz.
- Se habla de *resistencia endocrina primaria* cuando se produce recaída de la enfermedad durante los primeros 2 años de hormonoterapia adyuvante o progresión de enfermedad dentro de los primeros 6 meses de hormonoterapia de primera línea.
- * Se entiende por *resistencia endocrina secundaria* a la recaída que sucede después de los primeros 2 años de hormonoterapia adyuvante o dentro de los 12 meses de haber completado el tratamiento endocrino adyuvante o a la progresión de enfermedad más allá de los 6 meses de haber iniciado la terapia endocrina.
- La *terapia de mantenimiento* consiste en la continuación de la terapia anti-HER2 y/u hormonoterapia luego de finalizada la quimioterapia.

Cuando está indicada la quimioterapia, se debe decidir entre el uso de mono o de poliquimioterapia y definir cuál/cuales es/son el/los agentes más beneficiosos, de modo que la terapia sea lo más individualizada posible.

Un ensayo clínico Fase III (E1193) publicado en 2003 comparó el uso de doxorubicina + paclitaxel *versus* el uso de cada uno de estos agentes por separado. El tratamiento combinado resultó en mayor tasa de respuesta, mayor tiempo hasta la progresión, pero no demostró diferencias en sobrevida global.¹⁸ A eso debe sumarse la mayor toxicidad de la poliquimioterapia.

Existen múltiples agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama Estadio IV (Cuadro 2).⁹

Cuadro 2. Esquemas de quimioterapia para cáncer de mama Estadio IV (NCCN)

HER2-Negative		HER2-Positive ^g	
Preferred regimens		Preferred regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> ▸ Doxorubicin ▸ Liposomal doxorubicin • Taxanes <ul style="list-style-type: none"> ▸ Paclitaxel • Anti-metabolites <ul style="list-style-type: none"> ▸ Capecitabine ▸ Gemcitabine • Microtubule inhibitors <ul style="list-style-type: none"> ▸ Vinorelbine ▸ Eribulin 	<ul style="list-style-type: none"> • PARP Inhibitors (options for patients with HER2-negative tumors and germline <i>BRCA1/2</i> mutation)^d <ul style="list-style-type: none"> ▸ Olaparib^d (category 1) ▸ Talazoparib^d (category 1) • Platinum (option for patients with triple-negative tumors and germline <i>BRCA1/2</i> mutation)^d <ul style="list-style-type: none"> ▸ Carboplatin ▸ Cisplatin • Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel (option for patients with PD-L1-positive TNBC)^e 	<ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)^h • Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel^g 	
Other recommended regimens^c		Other recommended regimens:	
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Docetaxel • Albumin-bound paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin • Ixabepilone 	<ul style="list-style-type: none"> • Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) • Trastuzumab + paclitaxel^h ± carboplatin • Trastuzumab + docetaxel^h • Trastuzumab + vinorelbine^h • Trastuzumab + capecitabine • Lapatinib + capecitabine • Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy) • Trastuzumab + other agents^{h,i,j} 	
Useful in certain circumstances^c			
<ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel/capecitabine • GT (gemcitabine/paclitaxel) • Gemcitabine/carboplatin • Paclitaxel/bevacizumab^f 		

Fuente: NCCN guidelines version 1.2019. *Breast cancer* 2019. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>. Acceso: 28/7/19.

Regímenes basados en antraciclinas o taxanos como monoquimioterapia secuencial son de elección como primera línea en pacientes sin contraindicaciones que no los hayan recibido previamente. En pacientes resistentes a antraciclinas o con dosis acumulada máxima, es de elección el tratamiento con taxanos. En pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos, podrá usarse capecitabina, vinorelbina, carboplatino o eribulina, entre otros. Los regímenes, excepto antraciclinas, deben ser administrados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En el caso de las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, doxorubicina microsomal pegilada), el principal efecto adverso es la cardiotoxicidad acumulativa, lo que suele limitar la duración del tratamiento.

Si luego del uso de 3 líneas secuenciales de quimioterapia no se lograra respuesta tumoral, se indicará tratamiento paliativo.⁹

El grupo de los taxanos comprende al paclitaxel, docetaxel y nabpaclitaxel (paclitaxel unido a albúmina). En cuanto al paclitaxel, se sugiere la administración semanal en lugar de cada 3 semanas dado que arrojó mejores resultados en sobrevida global.¹⁹ Los dos primeros requieren el uso de premedicación con dexametasona por el riesgo de reacciones alérgicas, no así el nabpaclitaxel. Por este motivo, se lo prefiere en pacientes diabéticas o con intolerancia a esteroides. Paclitaxel tiene más riesgo de neuropatía y mialgias, pero, a diferencia de docetaxel, puede administrarse frente a alteraciones leves a moderadas de la función hepática. Docetaxel es el que más se asocia a mielosupresión.

El rol del bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular ha sido estudiado en diferentes ensayos. Su combinación con otros agentes, en especial con paclitaxel, ha demostrado mejoras modestas en sobrevida libre de progresión, aunque no así en sobrevida global.^{20, 21}

Tratamiento en tumores Luminales (HER neg) (Apéndice: Algoritmo 1)

Los tumores Luminales, denominados así porque sus células expresan citoqueratinas luminales, expresan Receptores Hormonales (RH). Es decir, son hormonodependientes. Representan aproximadamente el 67% de los carcinomas mamarios. Se los divide en 2 subtipos: A y B. El subtipo Luminal A presenta Receptores Hormonales positivos, HER2 negativo y Ki-67 menor al 20%. El Luminal B también expresa Receptores Hormonales positivos, HER2 negativo y Ki67 mayor o igual al 20%. Hay que mencionar que un subgrupo de tumores Luminal B coexpresa HER2.

En comparación con el Luminal A, el Luminal B representa un perfil más agresivo, presentándose a edades más tempranas, con mayor grado y tamaño tumoral, afectación ganglionar e invasión linfovascular al momento del diagnóstico. La nueva concepción del subtipo Luminal A exige que más del 20% de las células neoplásicas sea positivo para Receptores de Progesterona (RP) (siendo negativo o menor al 20% en el subtipo Luminal B).^{22, 14}

Este es el subgrupo molecular en el que más avances ha habido en las últimas décadas.⁴

La terapia endocrina es la opción preferida para los tumores con Receptores Hormonales positivos aún en presencia de enfermedad visceral, excepto que exista una prueba de resistencia a la hormonoterapia, crisis visceral o enfermedad rápidamente progresiva.^{4,7} Como se mencionó previamente en el apartado sobre indicaciones de quimioterapia, en pacientes con crisis visceral se necesitan regímenes iniciales con tasa alta de respuesta para paliación rápida.

En términos generales, se prefiere no administrar de forma simultánea quimioterapia y hormonoterapia, con el fin de disminuir los efectos adversos, especialmente el riesgo de eventos tromboembólicos.²³ Además, un metaanálisis de 1998 demostró que la combinación de ambas no es más efectiva que la quimioterapia sola.²⁴ Hormonoterapia de mantenimiento luego de la quimioterapia es la opción más razonable.

En relación con la terapia endocrina propiamente dicha para pacientes con cáncer de mama Estadio IV posmenopáusicas, las principales opciones incluyen:⁹

- Inhibidores de aromatasa (IA) no esteroideos: anastrozol y letrozol
- Inhibidores de aromatasa (IA) esteroideos: exemestano
- Moduladores selectivos de los RE: tamoxifeno
- Antiestrógenos (*ER down regulators*): fulvestrant
- Acetato de megestrol
- Estrógenos en altas dosis (etinilestradiol)
- Andrógenos

La hormonoterapia puede indicarse a base de agentes únicos: IA, tamoxifeno, fulvestrant²⁵ o combinados: IA/fulvestrant + inhibidor de CDK 4/6, IA/tamoxifen/fulvestrant + everolimus.

Se realizaron estudios Fase II (FIRST study) que compararon fulvestrant con anastrozol como primera línea de hormonoterapia en cáncer de mama metastásico, y se observaron beneficios con el uso de fulvestrant

en términos de tiempo a la progresión aunque con respuestas globales similares. Actualmente se encuentran en curso estudios de Fase III.^{26, 27}

En cuanto a las terapias combinadas, la adición de un inhibidor de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) a un IA resultó en un aumento de la SLE y es, por lo tanto, una de las opciones preferidas.

En un estudio randomizado, multicéntrico, de Fase II se comparó el uso de letrozol solo *versus* letrozol + palbociclib como primera línea de tratamiento en pacientes con Receptores Hormonales positivos (RH+) y HER2 negativo. Se vio que la sobrevida libre de progresión fue del doble con el uso del tratamiento combinado. Asimismo, hubo más incidencia de efectos adversos Grado 3-4, como neutropenia y leucopenia. (PALOMA 1).²⁸ Estos datos fueron confirmados por un estudio de Fase III (PALOMA 2). Basada en estos estudios, la FDA aprobó el uso de letrozol + palbociclib como terapia endocrina para pacientes metastásicas.²⁹ Con un diseño similar, en el estudio MONALEESA 2,³⁰ donde se evaluó la combinación de ribociclib + letrozol *versus* letrozol + placebo, la mediana de SLP fue de 25,3 meses para la combinación ribociclib + letrozol *versus* 16 meses con letrozol + placebo.

Asimismo, la asociación de palbociclib con fulvestrant es de elección en pacientes que han progresado su enfermedad bajo tratamiento con hormonoterapia (PALOMA 3).³¹

En pacientes con enfermedad metastásica ósea con RH+ que han progresado a pesar de al menos dos intentos con hormonoterapia, al menos uno de los cuales estaba en combinación con un inhibidor de CDK 4/6, puede seleccionarse como agente de primera línea la capecitabina (prodroga del antimetabolito fluorouracilo). Además, parece atravesar la barrera hemoencefálica mejor que algunos agentes y puede ser una buena consideración en pacientes con antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central. Está disponible vía oral. Sus principales efectos adversos son el síndrome mano-pie y la diarrea. Causa menos alopecia y neuropatía y puede usarse ajustando la dosis en disfunción hepática leve.

En cuanto a las mujeres premenopáusicas con tumores hormonodependientes, la supresión de la función ovárica es el pilar del tratamiento, seguida de la administración de las mismas terapias endocrinas que en

las postmenopáusicas. Según las guías ESO-ESMO⁴ para cáncer de mama avanzado, la *supresión adecuada de la función ovárica (SFO)* puede obtenerse mediante ooforectomía bilateral, uso continuo de agonistas LHRH o ablación mediante radioterapia pélvica (esta última es la opción menos recomendada). De estas tres opciones, suele preferirse la ooforectomía bilateral laparoscópica ya que asegura la supresión definitiva de la producción estrogénica así como la anticoncepción y evita el potencial *tumor flare* inicial que podría producirse con agonistas de LHRH. La eficacia de la supresión debe ser confirmada mediante mediciones seriadas de estradiol sérico, incluso en presencia de amenorrea, y especialmente si se piensa usar un inhibidor de la aromatasa.

Para mujeres premenopáusicas que declinen la supresión de la función ovárica, la única alternativa disponible es el tamoxifeno, aunque se cree que es una opción menos efectiva, ya que en mujeres postmenopáusicas se han obtenido mejores resultados con inhibidores de la aromatasa.³²

Como comentario final, queremos mencionar que la mayoría de los ensayos sobre hormonoterapia no incluyeron mujeres premenopáusicas, por lo que se sugiere que los estudios clínicos futuros sobre terapias endocrinas incluyan a estas pacientes así como a hombres. Inclusive, no serían necesarios diseños experimentales independientes para mujeres pre y postmenopáusicas si aquellas sometidas a supresión de la función ovárica fueran elegibles para participar en los estudios.

Tratamiento en tumores HER2+ (Apéndice: Algoritmo 2)

Los tumores HER2+ constituyen un grupo muy heterogéneo y son más frecuentes en premenopáusicas. El HER2 neu es un oncogen que codifica para un receptor transmembrana con actividad tirosinaquinasa homólogo al Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). La proteína HER2 está sobreexpresada en 15% de los tumores de mama, incrementando la agresividad biológica, asociándose a menor sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida global, con recaídas tempranas, lo que constituye un factor de mal pronóstico cuando no se asocia a un tratamiento específico. La positividad para her2 brinda la posibilidad de un tratamiento dirigido a este blanco molecular. Esto quiere decir que la sobreexpresión de HER2 es un factor predictivo de respuesta al tratamiento, a tal punto que cambia el estadio pronóstico de algunos tumores. La sobrevida media para pacientes HER2+ tratadas antes de la introducción del trastuzu-

mab en el año 2000 era de 14 meses y luego del año 2000 pasó a ser de 29 meses. La supervivencia a 5 años pasó del 2% al 31%.⁶

La terapia anti-HER2 *debe* ser ofrecida como primera línea a todos los pacientes HER2+, a menos que tengan contraindicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva y FEV severamente comprometida.

Para pacientes sin exposición previa a trastuzumab en adyuvancia o con trastuzumab adyuvante finalizado hace más de 6 meses, la primera línea de tratamiento consiste en el uso de trastuzumab + pertuzumab + docetaxel. Se puede considerar también paclitaxel semanal en lugar de docetaxel.^{4, 7} La asociación de trastuzumab + pertuzumab se conoce con el nombre de *doble bloqueo*. Esta recomendación se basa en un estudio de Fase III (CLEOPATRA), el cual evaluó el doble bloqueo anti-HER2 con la adición del pertuzumab al trastuzumab, asociado a quimioterapia. El tiempo libre de progresión fue de 18,5 meses para el grupo que recibió pertuzumab *versus* 12,4 meses para el grupo control. El análisis final de la supervivencia global mostró también un aumento significativo a favor del brazo del pertuzumab: 56,5 meses *versus* 40,8 meses³³ (Apéndice: Gráfico 2). No hay datos aún sobre el uso de quimioterapia + doble bloqueo más allá de la progresión.

Como tratamiento de segunda línea, se recomienda trastuzumab emtansina (TDM1). Como tercera línea, podrá usarse trastuzumab + lapatinib o asociado a otros agentes quimioterápicos. La duración óptima del tratamiento no debe ser menor a 4-6 meses o hasta máxima respuesta. Podrá continuarse hasta toxicidad inaceptable o progresión.³⁴

Tratamiento en tumores RH+/HER2+ (Apéndice: Algoritmo 3)

En pacientes con tumores RH+ y HER2+ que no hayan recibido previamente trastuzumab o lo hayan finalizado hace más de 6 meses, está indicado recibir quimioterapia (taxanos) + terapia anti-HER2 como primera línea de tratamiento. Luego, deberá continuarse con terapia de mantenimiento con hormonoterapia y terapia anti-HER2 hasta progresión o toxicidad inaceptable. Actualmente no existen datos para elegir entre doble bloqueo o tratamiento anti-HER2 con un solo agente en estas pacientes en su terapia de mantenimiento.

En pacientes con contraindicación para recibir taxanos podrá elegirse como primera línea el uso de inhibidores de aromatasas + doble bloqueo anti-HER2 ya que se observan beneficios en sobrevida libre de progresión, aunque con mayores efectos adversos y costo que la monoterapia anti-HER2, sin superioridad en sobrevida global. Esto fue demostrado por el estudio ALTERNATIVE, donde el doble bloqueo con lapatinib + trastuzumab sumado a un IA fue superior en sle que el simple bloqueo con trastuzumab o lapatinib más un IA.³⁵

Tratamiento en tumores Triple Negativos (Apéndice: Algoritmo 4)

Los tumores Triple Negativos son aquellos que no expresan ni Receptores Hormonales ni HER2. Pertenecen al grupo de los denominados tumores *basal like*. Presentan mayor respuesta a la quimioterapia que los otros subtipos, pero, a pesar de ello, el pronóstico es pobre, ya que se presentan con mayor compromiso visceral y del sistema nervioso central. Los casos no esporádicos están asociados a mutaciones de BRCA 1 y 2.¹⁴

En este grupo de pacientes, se podrá elegir realizar poliquimioterapia de necesitar una rápida respuesta: por ejemplo, combinaciones de carboplatino + gemcitabina o cisplatino + 5 fluorouracilo/capecitabina; o monoquimioterapia con taxanos o antraciclinas (de no haberlos recibido previamente) o agentes como carboplatino, gemcitabina, vironelbina o eribulina si ya hubieran recibido antraciclinas y taxanos. No existen datos que apoyen recomendaciones específicas de quimioterapia para este grupo en pacientes sin mutaciones BRCA.

En pacientes Triple Negativo BRCA mutadas, en cambio, podría usarse un inhibidor de la PARP (poliadenosina difosfato ribosa polimerasa, por ejemplo, olaparib) si ya hubieran recibido taxanos y antraciclinas.

En la actualidad, los esfuerzos están dirigidos a caracterizar diferentes subgrupos dentro de los tumores Triple Negativos, con el objetivo de desarrollar terapias específicas para cada uno. A modo de ejemplo, existe un subgrupo con alta expresión de Receptores Androgénicos en el cual se ha utilizado *off label* la bicalutamida, un antiandrógeno usado en el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, su uso aún no está aprobado y no debería emplearse de rutina hasta que se disponga de datos de ensayos clínicos.

Tratamiento locorregional

Tradicionalmente, se postulaba que el rol de la cirugía en cáncer de mama metastásico se limitaba a fines paliativos. Con la difusión del *screening* mamográfico, junto a los avances diagnósticos y terapéuticos, hoy en día hay menos casos de pacientes con enfermedad inoperable y se han logrado resultados en supervivencia más prolongada en mujeres con enfermedad metastásica.

Asimismo, merced a las modernas técnicas de imagen, se ha hecho posible la detección de metástasis de pequeño volumen en pacientes que anteriormente hubieran sido clasificadas como portadoras de enfermedad en estadios tempranos. Por estos motivos, los objetivos terapéuticos de las pacientes con cáncer de mama Estadio IV han dejado de ser meramente paliativos.⁵

Es en este contexto que resurge el debate sobre el rol del tratamiento locorregional (del tumor primario y ganglios regionales) en enfermedad metastásica y la pregunta sobre qué subgrupos se beneficiarían.

Perspectiva histórica

El enfoque tradicional sugería que era improbable que la cirugía mejorara la supervivencia en pacientes metastásicas. Previo a los avances en el tratamiento sistémico, las pacientes con cáncer de mama metastásico generalmente se encontraban debilitadas y no eran candidatas a recibir anestesia general, sumado al hecho de presentar tumores voluminosos que requerirían grandes cirugías para su extirpación completa. Además, la supervivencia después del diagnóstico era sustancialmente más corta, por lo cual se tendía a evitar morbilidad innecesaria en el corto tiempo de sobrevida. Por otra parte, existe la hipótesis de que la resección del tumor primario podría generar estímulos angiogénicos que promuevan el crecimiento de las metástasis.

Perspectiva actual

En la actualidad no hay dudas sobre el impacto en sobrevida del control local en Estadios I a III. Sin embargo, no está claro su rol en Estadio IV. A partir de estos interrogantes, surgieron numerosos estudios retrospectivos que compararon resultados en pacientes con cáncer de mama Estadio IV tratadas con y sin tratamiento de control local.

El primero de ellos³⁶ se realizó en 2002 e incluyó 16.023 pacientes metastásicas incluidas en la NCDT (*National Cancer Database*) del Colegio Americano de Cirujanos entre 1990 y 1993. Demostró que había una reducción del 39% del riesgo de muerte en aquellas pacientes tratadas con cirugía (mastectomía parcial o total), con una supervivencia del 35% a los 3 años en aquellas con márgenes libres comparada con 26% en aquellas con márgenes comprometidos y 17% en las no operadas. A partir de aquí, surgen numerosos estudios retrospectivos (poblacionales o series institucionales) que arrojan resultados similares. (Tabla II).^{5, 43, 44, 45, 46, 47}

Un metaanálisis publicado en 2012 reveló que la cirugía del tumor primario, a pesar de estar asociado con metástasis a distancia, reduce el riesgo de muerte en un 30%. Estos resultados son particularmente significativos si la cirugía local se asocia con la terapia sistémica y la radioterapia en una estrategia multimodal. El resultado final parece ser independiente de la edad, el estado de HER2, el tipo de cirugía, el estado del margen, y el tipo y extensión de la enfermedad metastásica.² La principal crítica a estos resultados es que provienen de estudios retrospectivos, con los consiguientes sesgos de selección propios de este tipo de diseño. Aun así, proporcionan evidencia suficiente para cuestionar el dogma tradicional.

Tabla II. Estudios retrospectivos sobre tratamiento locorregional en Estadio IV

Estudio	Años	n	Número de pacientes operadas	Tamaño tumoral		Tipo de cirugía			Márgenes libres (%)	Parámetro de valoración principal	Hallazgo	
				T1/2 (%)	T3/4 (%)	Mastectomía (%)	Mastectomía parcial (%)	HR ajustado en el grupo quirúrgico (IC 95%)			Cociente de riesgos grupo quirúrgico (IC 95%)	
Khan y cols. 2002	1990-1993	16024	9162 (57.2%)	45,7	43,1	61,7	38,3	37	SG	0,6 (0,58-0,65)		
Rapiti y cols. 2006	1976-1996	300	127 (42,3%)	31	53,7	68,5	31,5	48	SEE a 5 años	0,6 (0,4-1)		
Babiera y cols. 2006	1997-2002	244	82 (33,6%)	38,4	49,5	52,4	47,6	62	SG PFS		0,5 (0,21-1,19) 0,54 (0,38-0,77)	
Blanchard y cols. 2008	1973-1991	395	242 (61,3%)	22	78	77,8	22,3		SG	0,71 (0,56-0,91)		
Gnarich y cols. 2007	1988-2003	9734	4578 (47%)	58	28,1	54,3	40,3	NC	SG	0,6 (0,60-0,63)		
Fields y cols. 2007	1996-2005	409	187 (45,7%)	43,9	47,1	55,1	32,6	49	SG	0,53 (0,42-0,67)		

Nota: Se muestran algunos estudios retrospectivos que compararon sobrevida global o sobrevida libre de progresión entre pacientes con cáncer de mama Estadio IV tratadas con cirugía del tumor primario o sin ella.

Fuente: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. *Enfermedades de la mama* 4ta ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2011, p. 834.

En relación con el análisis de subgrupos, un estudio de una cohorte de 733 pacientes con diagnóstico cáncer de mama Estadio IV de inicio, entre 1996 y 2005, señaló que el tratamiento locorregional se asoció a mayor sobrevida y que los mejores resultados se observaron en pacientes jóvenes, con buen *performance status*, RE (Receptores de Estrógeno) positivos, márgenes de resección libres y enfermedad oligometastásica u ósea.³⁷

A partir de los datos publicados, surge la necesidad indispensable de llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, los cuales están justificados dada la baja morbilidad asociada a la terapia local, el beneficio de supervivencia casi constantemente observado en estudios retrospectivos publicados y la incidencia anual de cáncer de mama en Estadio IV en el primer diagnóstico. En la Tabla III se mencionan tres de esos estudios.³⁸

Tabla III. Estudios randomizados sobre tratamiento locorregional en cáncer de mama Estadio IV

Trials [reference]	Country/groups	n	Endpoint	Period of recruitment
TATA trial [65]	India	350	Progression free survival	February 2005 to 2012
National Turkish trial [67,68]	Turkish Federation of Breast Cancer Societies	271	Mortality	November 2007 to October 2012
ECOG Trial E2108 [69]	Eastern Cooperative Oncology Group	880	Overall survival	Ongoing currently

Fuente: Khodari W, Sedrati A, Naisse *et al.* Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 87:76.

En 2013 en el San Antonio Breast Cancer Symposium, se presentaron los resultados del primer estudio controlado, randomizado y prospectivo (Badwe y col.) llevado a cabo en India entre 2005 y 2013 sobre 350 pacientes aleatorizadas a dos ramas: TLR (tratamiento locorregional) y no TLR. El TLR consistía en cirugía conservadora o mastectomía + linfadenectomía + radioterapia. La conclusión de este ensayo fue que el TLR no tiene impacto en la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama Estadio IV de inicio que han respondido a la quimioterapia de primera línea. No pudieron identificar ningún subgrupo que probablemente se beneficiaría del TLR. Señalaron que dicho tratamiento debe reservarse para las mujeres que lo necesitan por razones paliativas.³⁹

En 2016 se publicaron los resultados del segundo ensayo clínico sobre el tema en discusión (Soran *et al.*). A diferencia del anterior, las conclusio-

nes señalaron que no se observó mejoría en la sobrevida a los 36 meses con cirugía inicial para pacientes con cáncer de mama en Estadio IV. Sin embargo, un estudio de seguimiento más largo (mediana 40 meses) mostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida media. Los pacientes en el grupo quirúrgico presentaban tasas más bajas de enfermedad Triple Negativa y metástasis viscerales y tenían más probabilidades de tener metástasis óseas solitarias solamente, lo que aumenta la preocupación de que los pacientes que recibieron cirugía cayeron en una categoría de mejor pronóstico antes de la intervención. En un análisis de subgrupos, pacientes con Receptores Hormonales positivos, HER2 negativo, menores de 55 años y aquellos con metástasis óseas solitarias parecían obtener el mayor beneficio del manejo local. Indicaron que, cuando el tratamiento locorregional en el Estadio IV *de novo* se discute con el paciente como una opción, los profesionales deben considerar la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el tipo de tumor y la carga de enfermedad metastásica.⁴⁰

Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico Fase III del Eastern Cooperative Oncology Group cuya fecha estimada de finalización es en 2027; tiene como principal objetivo evaluar sobrevida global.⁴¹

En 2018 se publicó una revisión Cochrane que concluyó: “Basado en la evidencia existente de dos ensayos clínicos aleatorizados, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre los beneficios y riesgos de la cirugía de seno asociada con el tratamiento sistémico para mujeres diagnosticadas con cáncer de seno metastásico. Hasta que se finalicen los ensayos clínicos en curso, la decisión de realizar una cirugía mamaria en estas mujeres debe ser individualizada y compartida entre el médico y la paciente considerando los riesgos, beneficios y costos potenciales de cada intervención.”⁴²

De lo anteriormente mencionado, podemos concluir que el papel del tratamiento locorregional en cáncer de mama Estadio IV aún no ha alcanzado un consenso internacional. Sin embargo, se realizaron y continúan realizándose ensayos con el objetivo de esclarecer este punto e identificar factores predictivos que permitan seleccionar a aquellas pacientes que mayores beneficios obtendrían de este abordaje.

Tratamientos de las metástasis por sitio

a. Metástasis óseas

El hueso es el sitio más frecuente de metástasis de cáncer de mama. Cuando las metástasis están limitadas al hueso, la historia natural de la enfermedad suele ser más indolente y tener buena respuesta al tratamiento sistémico.⁴⁸ En estos casos, deberá agregarse denosumab, ácido zoledrónico o pamidronato al tratamiento específico.⁹ Es mandatorio agregar calcio (1.200-1.500 mg/d) y vitamina D₃ (400-800 UI), a menos que haya contraindicación.

Los bifosfonatos actúan inhibiendo la resorción ósea. Han demostrado reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad metastásica ósea, en especial fracturas, necesidad de cirugía o radioterapia ósea, compresión medular e hipercalcemia maligna, así como reducción del dolor y el uso de analgésicos mejorando la calidad de vida. Deben indicarse si la sobrevida estimada es de, por lo menos, 3 meses y si los niveles de creatinina son menores a 3 mg/dl. Se trata de una medida paliativa sin impacto en la sobrevida. La dosis de pamidronato es de 90 mg EV en 2 horas y la del ácido zoledrónico es de 4 mg EV en 15 minutos, administrados cada 3 a 5 semanas. La administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas no parece ser inferior al régimen mensual.⁴ Los bifosfonatos demostraron ser seguros en tratamientos de hasta 24 meses. No se han realizado aún ensayos clínicos que brinden evidencia sobre tratamientos más prolongados.⁹

El denosumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga al RANKL (un mediador importante en la actividad osteoclástica), fue aprobado en noviembre de 2010 por la FDA para pacientes con metástasis óseas. La dosis recomendada es de 120 mg SC cada 4 semanas. La superioridad del denosumab fue demostrada en un estudio Fase III cuando fue comparado con ácido zoledrónico.⁴⁹ El denosumab es una alternativa para pacientes con deterioro de función renal, o para los casos que evidencian pobre respuesta a bifosfonatos. No está establecida aún la duración óptima del tratamiento.

Tanto el denosumab como los bifosfonatos están asociados a osteonecrosis de la mandíbula. Se sugiere que las pacientes realicen un control odontológico previo al inicio del tratamiento con estos agentes ya que el mal estado bucodental como los procedimientos odontológicos durante el tratamiento son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de dicha complicación.

En toda paciente con metástasis esqueléticas que presente dolor óseo persistente y localizado se deberá llevar a cabo una evaluación radiológica para determinar si existe una fractura patológica o la misma es inminente. Si existiera una fractura de huesos largos, el tratamiento de elección es la estabilización quirúrgica seguida de radioterapia.

Si aparecieran signos o síntomas sugestivos de compresión medular, es urgente la realización de un estudio por imágenes, RMN de elección. De confirmarse, se recomienda descompresión quirúrgica. Si esta no fuera posible, radioterapia.

b. Metástasis cerebrales

La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes HER2 + y Triple Negativas es semejante y oscila entre el 21 y 48%.⁷ Pacientes con una metástasis cerebral única o con un pequeño número de ellas potencialmente resecables tienen indicación de tratarse mediante cirugía o radiocirugía. En estos casos, una opción es continuar con radioterapia total del cerebro (*whole brain RT*), aunque esto deberá discutirse con el paciente considerando los posibles efectos neurocognitivos. Dado que algunas pacientes con metástasis cerebrales pueden vivir mucho tiempo, se prefiere utilizar terapias con menos toxicidad que la irradiación total del cerebro como por ejemplo la radioterapia estereotáxica. Una de sus complicaciones es la denominada radionecrosis, especialmente en pacientes re irradiados, y es difícil realizar el diagnóstico diferencial con progresión del tumor. En pacientes sintomáticas, se indican altas dosis de corticoides. Si no hubiera respuesta, deberá usarse bevacizumab.

c. Metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas ocurren en más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Solo un pequeño porcentaje de pacientes presenta metástasis hepáticas aisladas. Por el contrario, suelen aparecer tardíamente en enfermedad diseminada y se asocian a pobre pronóstico.

Actualmente no se dispone de evidencia de ensayos clínicos randomizados que demuestren el efecto de tratamientos locales en sobrevida. El tratamiento local debe ser ofrecido solamente en casos seleccionados de buen *performance status* con compromiso hepático limitado, función hepática conservada, sin lesiones extrahepáticas, luego de que el trata-

miento sistémico haya demostrado control de la enfermedad. Otras indicaciones de tratamiento local incluyen dolor, sangrado refractario al tratamiento médico u obstrucción biliar. Tampoco se dispone de datos para elegir la mejor técnica (cirugía, radioterapia estereotáxica, quimioterapia intrahepática).⁴

Si se decidiera realizar una hepatectomía, es fundamental la realización de estudios por imágenes (TC helicoidal o RMN) para evaluar si es posible la resección completa de la lesión conservando suficiente volumen funcional hepático. En este sentido, son contraindicaciones la enfermedad bilobar y la localización próxima a la vena porta.

d. Metástasis pulmonares

La mayoría de las metástasis pulmonares son asintomáticas y no requieren tratamiento. Los casos sintomáticos o en los que se comprometa la función pulmonar podrían beneficiarse de terapias locales. La resección pulmonar puede ser diagnóstica, además de terapéutica, dado que existe un alto número de nódulos pulmonares solitarios en pacientes con cáncer de mama que no son metástasis

En el caso de derrame pleural neoplásico, se requiere tratamiento sistémico con o sin tratamiento local. En pacientes sintomáticas con derrames significativos, está indicado el drenaje.

SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento es indispensable realizar un seguimiento especialmente para determinar si el tratamiento instaurado está otorgando beneficios o solo toxicidad a expensas de una terapia inefectiva. Se deberán monitorizar los síntomas del paciente, la carga tumoral y la aparición de toxicidad inaceptable, así como los parámetros de calidad de vida. Para esto, se deberá recurrir al interrogatorio detallado, el examen físico, estudios de laboratorio, imágenes y marcadores tumorales en algunos casos. Se sugiere el empleo para el seguimiento del mismo método que se utilizó para el diagnóstico.⁹

La frecuencia del seguimiento dependerá en buena parte de los métodos utilizados para realizarlo, así como del balance costo beneficio. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Sugerencias para el seguimiento en cáncer de mama Estadio IV

	Baseline prior to new therapy	Chemotherapy	Endocrine therapy	Restaging if concern for progression of disease
Symptom assessment	Yes	Prior to each cycle	Every 1–3 months	Yes
Physical examination	Yes	Prior to each cycle	Every 1–3 months	Yes
Performance status	Yes	Prior to each cycle	Every 1–3 months	Yes
Weight	Yes	Prior to each cycle	Every 1–3 months	Yes
LFTs, CBC	Yes	Prior to each cycle	Every 1–3 months	Yes
CT chest/abd/pelvis with contrast	Yes	Every 2–4 cycles	Every 2–6 months	Yes
Bone scan	Yes	Every 4 cycles	Every 4–6 months	Yes
PET/CT	Optional	Optional	Optional	Optional
Tumor markers	Optional	Optional	Optional	Optional

Fuente: NCCN Guidelines version 1.2019. *Breast cancer* 2019. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>. Acceso: 28/7/19.

En cada control se deberá establecer si el paciente presenta respuesta al tratamiento, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. Se dispone de las guías RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)⁵⁰ o de la OMS para utilizar criterios objetivos y consensuados internacionalmente.

La progresión de la enfermedad puede deberse a ineffectividad del tratamiento o a resistencia adquirida al régimen recibido. Puede manifestarse por la aparición de nuevas metástasis o por el crecimiento de metástasis ya conocidas.

A continuación, mencionamos los hallazgos compatibles con progresión de enfermedad:

- Empeoramiento de los síntomas (por ejemplo, dolor o disnea)
- Hallazgos en el examen físico de nuevas metástasis o crecimiento de las ya presentes
- Empeoramiento del *performance status*
- Pérdida inexplicada de peso
- Alteraciones de los parámetros bioquímicos de función hepática

- Hipercalcemia
- Nuevas lesiones imagenológicas o crecimiento de las ya presentes en estudios previos
- Aumento de los marcadores tumorales

CONCLUSIONES

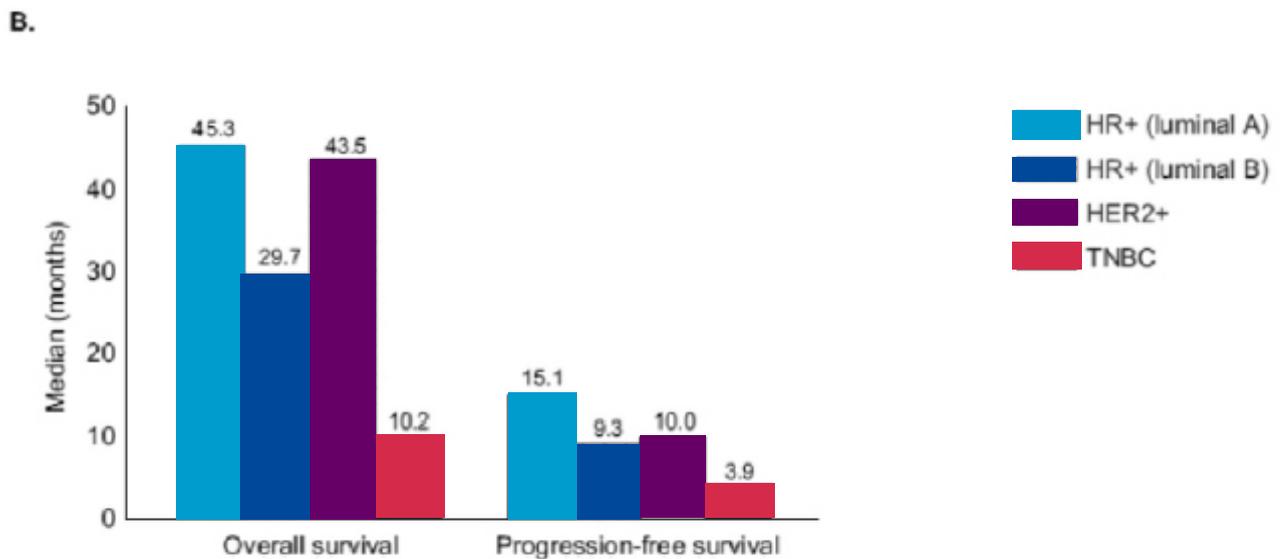
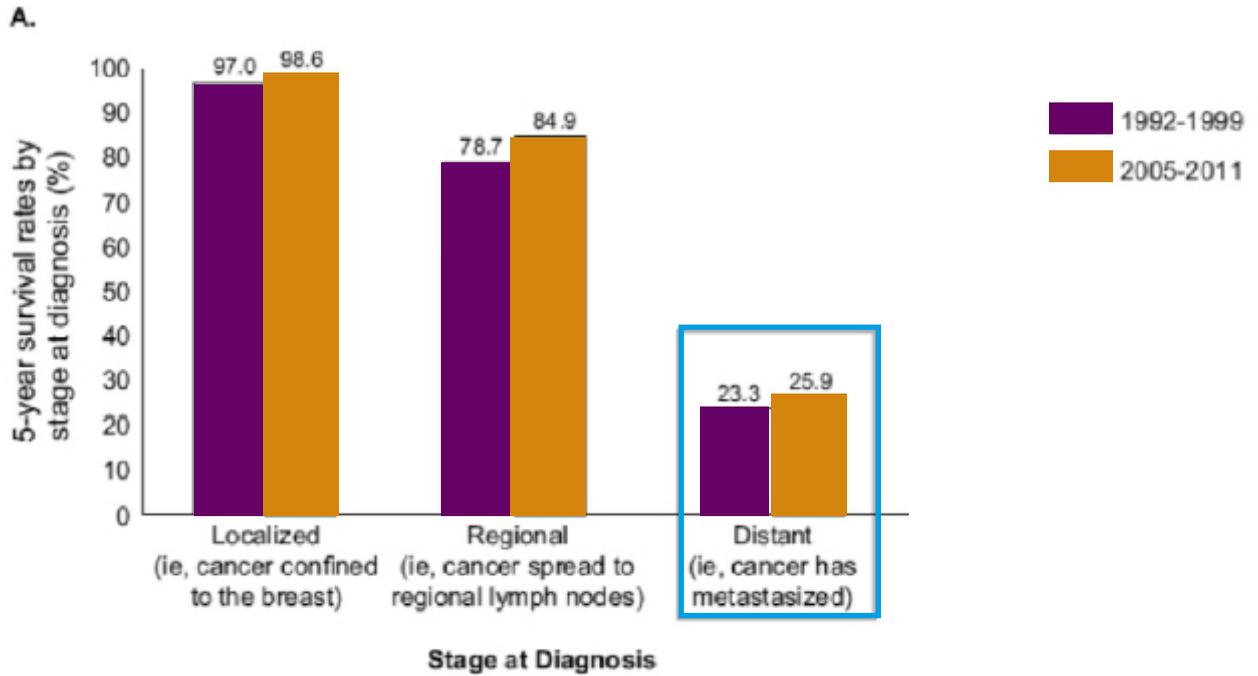
A pesar de los grandes avances en tratamiento para el cáncer de mama desarrollados en los últimos 25 años, la enfermedad metastásica continúa siendo incurable y de mal pronóstico, contribuyendo significativamente a la mortalidad por cáncer en mujeres. Para disminuir la incidencia de casos de cáncer metastásico de inicio, se deben aunar los esfuerzos para garantizar el acceso a métodos de *screening* y detección precoz, especialmente en países de bajos recursos y en aquellos que no cuentan con programas de tamizaje poblacional. Por otro lado, para disminuir la incidencia de casos de recurrencia metastásica, deberán optimizarse las estrategias de tratamiento de los estadios más precoces, de modo de disminuir al mínimo las chances de progresión sistémica.

Hoy en día, el pilar del manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Estadio IV es el tratamiento sistémico, el cual no está exento de efectos adversos. Estos, a veces, limitan el uso de determinados agentes, como por ejemplo las antraciclinas o el trastuzumab, dos de las principales líneas de tratamiento en este grupo de pacientes. Encontrar drogas con mejores perfiles de toxicidad también es un desafío futuro. Es de vital importancia continuar el estudio de la biología y genómica tumoral con el fin de identificar más subgrupos para los cuales desarrollar nuevas terapias dirigidas, especialmente en el subtipo Triple Negativo para el cual no se han identificado blancos específicos.

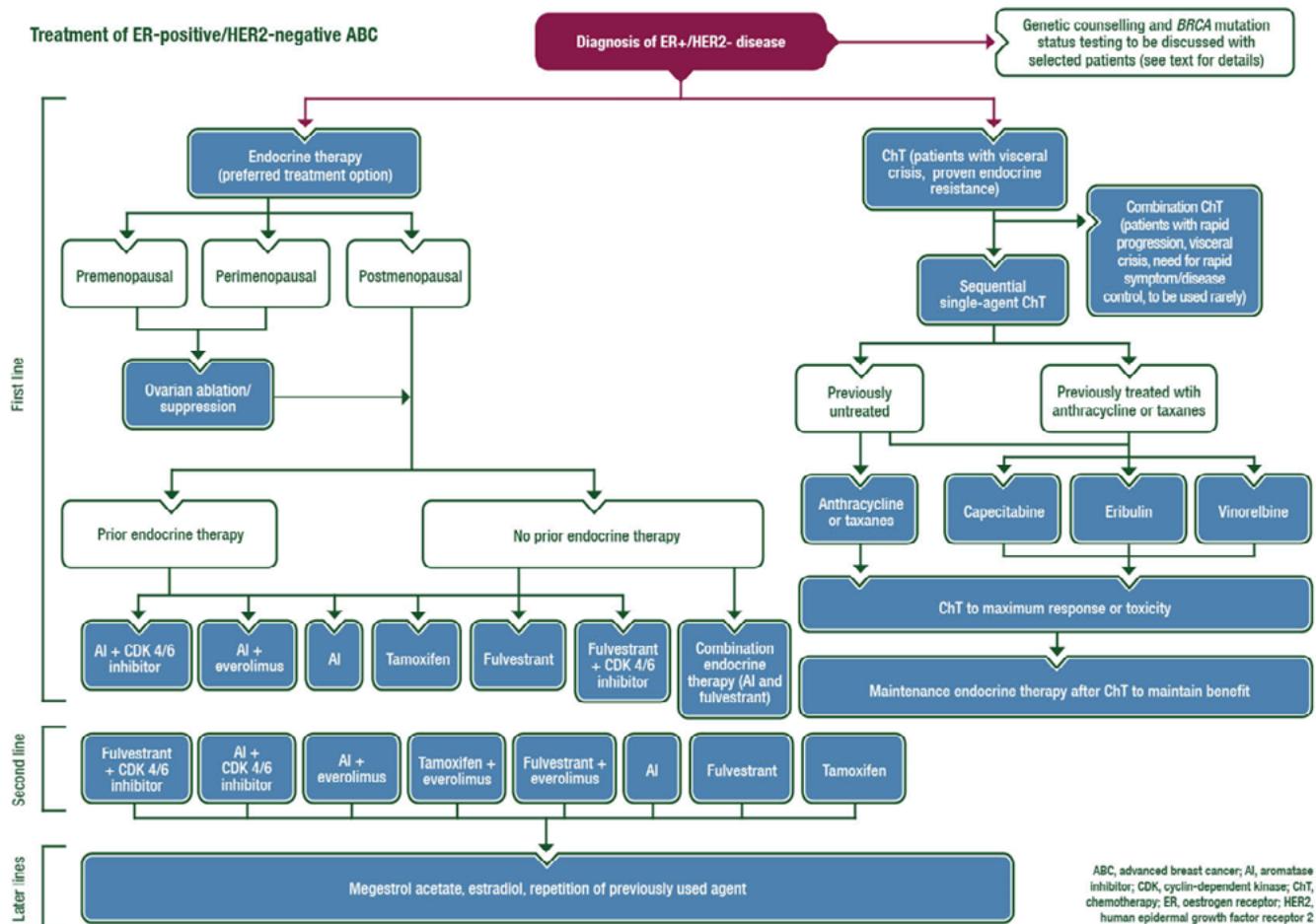
El principal objetivo de futuras investigaciones, aunque ambicioso, debe ser el desarrollo de tratamientos curativos, además de la prolongación de la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y las mejoras en la calidad de vida. Asimismo, es de importancia esclarecer el rol del tratamiento locorregional en este grupo de pacientes.

APÉNDICE

Gráfico 1. SG, SLP y sobrevida a 5 años según estadio diagnóstico y subtipo tumoral



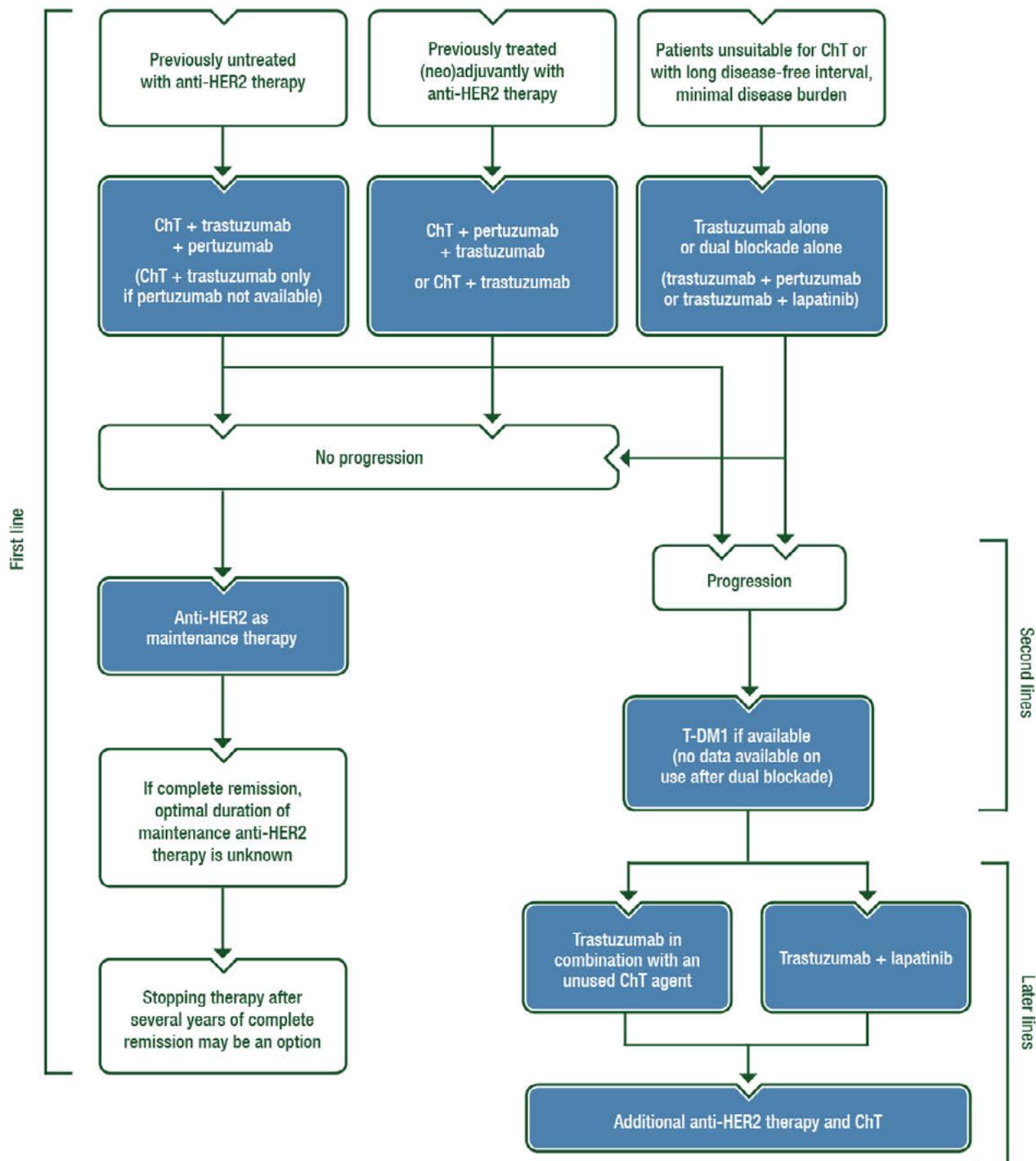
Algoritmo 1. Tratamiento tumores luminales (RH+/HER2-)



Fuente: 2018.4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. Supplementary Figures. Disponible en: <<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1634/5055519#supplementary-data>>. Acceso: 20/7/19.

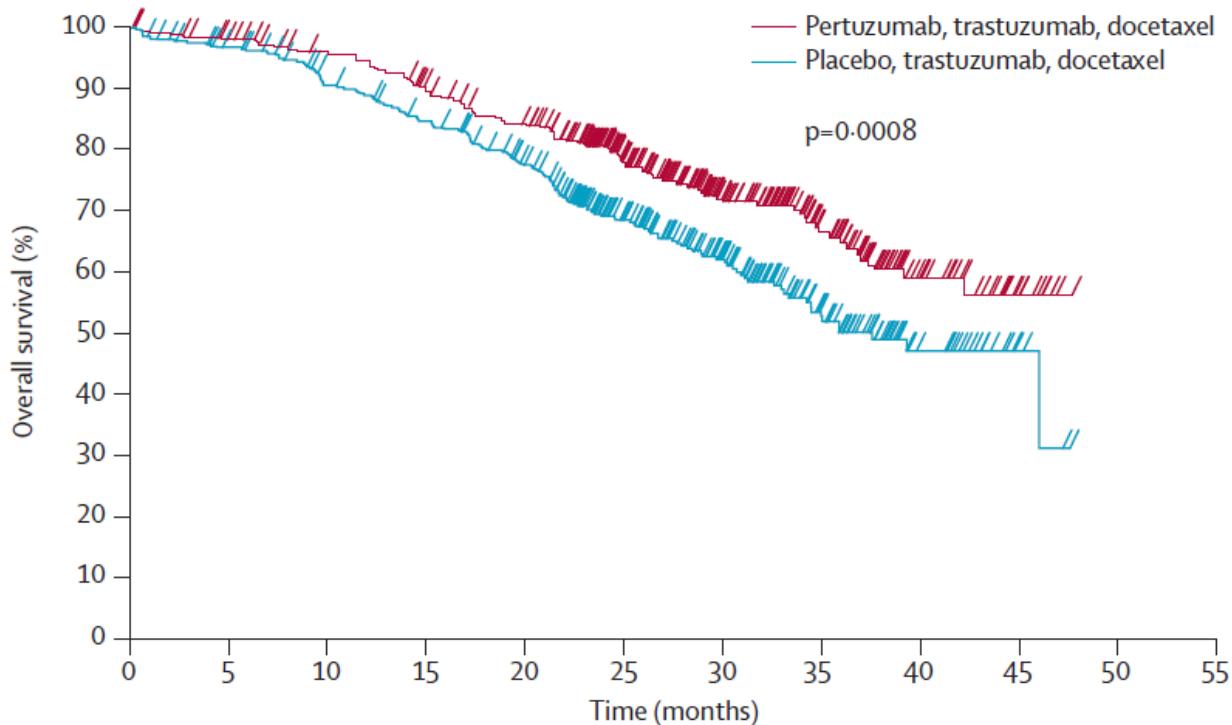
Algoritmo 2. Tratamiento tumores HER2+

Treatment of ER-negative/HER2-positive ABC



Fuente: 2018.4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. Supplementary Figures. Disponible en: <<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1634/5055519#supplementary-data>>. Acceso: 20/7/19.

Gráfico 2. Sobrevida global estudio CLEOPATRA



Number at risk

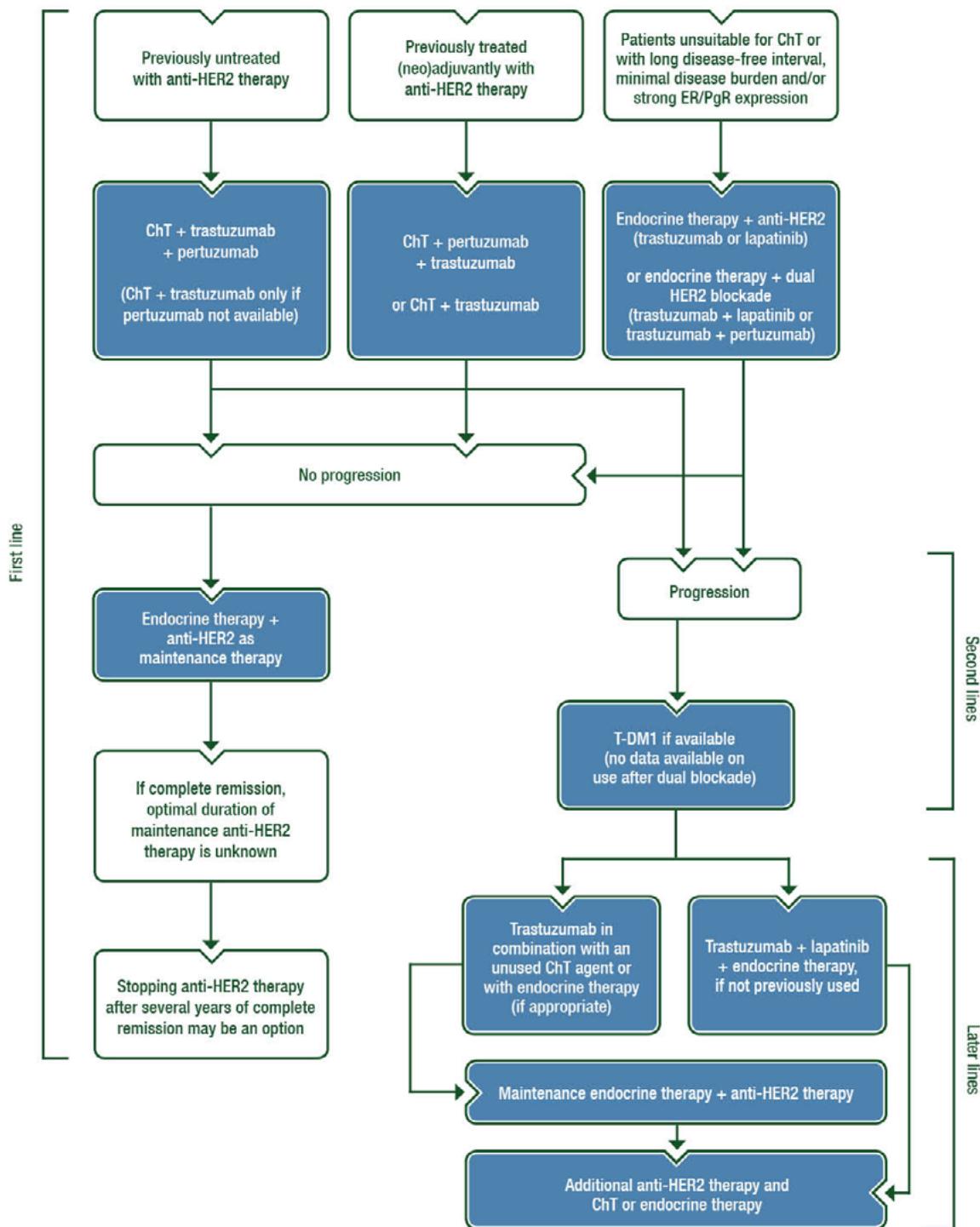
Pertuzumab	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
Placebo	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

Nota: Sobrevida global con doble bloqueo + docetaxel versus trastuzumab + docetaxel. Se observa la superioridad en SG del doble bloqueo.

Fuente: Swain S, Sung-Bae K, Baselga J. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (6): 464.

Algoritmo 3. Tratamiento en tumores RH+/HER2+

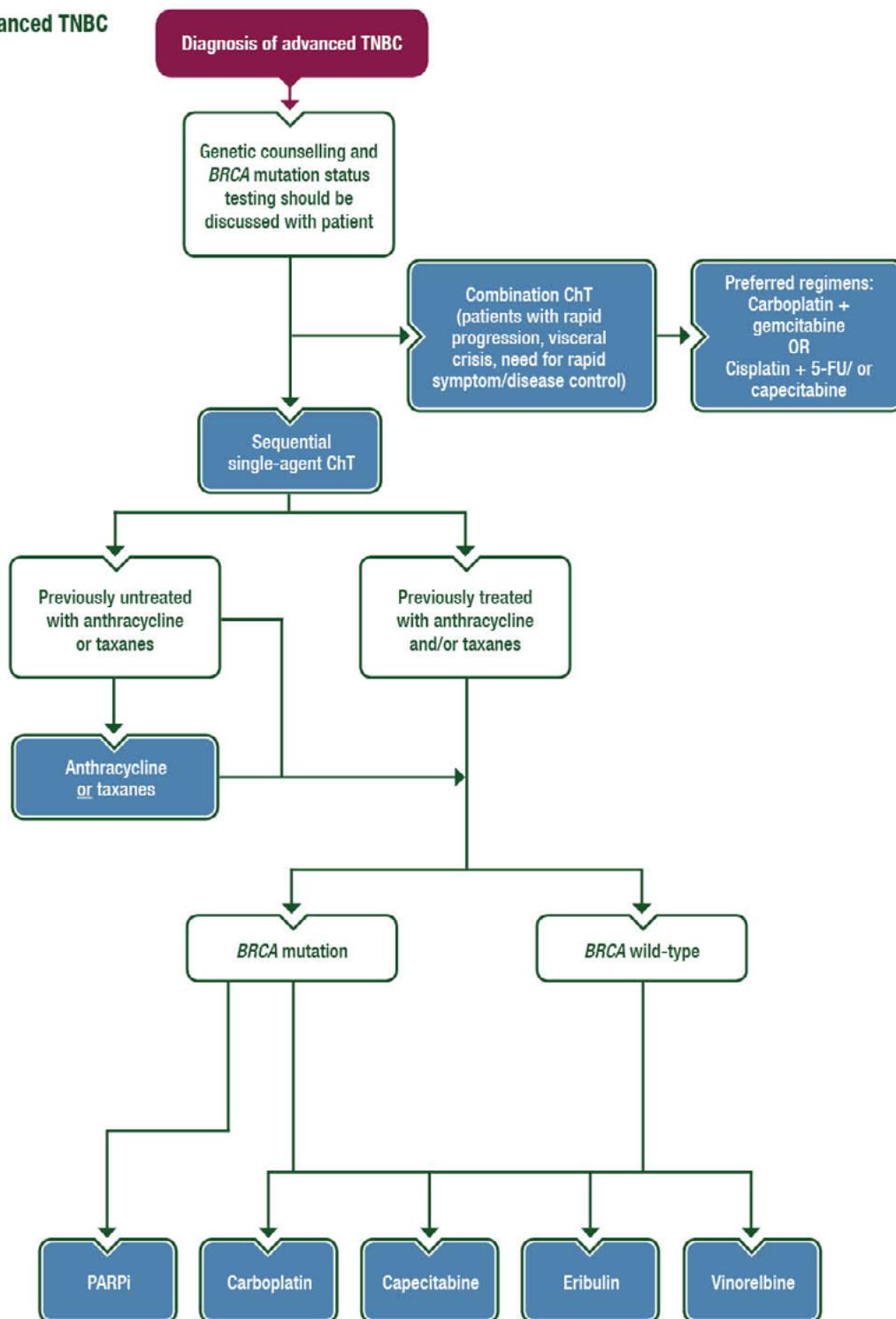
Treatment of ER-positive/HER2-positive ABC



Fuente: 2018.4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. Supplementary Figures. Disponible en: <<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1634/5055519#supplementary-data>>. Acceso: 20/7/19.

Algoritmo 4. Tratamiento en tumores Triple Negativos

Treatment of advanced TNBC



Fuente: 2018.4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. Supplementary Figures. Disponible en: <<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1634/5055519#supplementary-data>>. Acceso: 20/7/19.

REFERENCIAS

- Cardoso F, Spence D, Mertz S *et al.* Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *Breast* 2018; 39: 131-138.
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med oncol* 2012; 29: 3282-3290.
- Hortobagyi G, Connolly J, D'orsi C *et al.* Breast (chapter 48). In: AJCC Cancer Staging Manual, 8va ed, 2018, pp. 589-636.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer 2018. *Annals of Oncology* 29: 1634-1657.
- Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. Enfermedades de la mama 4ta ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2011, pp. 832-839.
- Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *The Breast* 2017; 31: 46-50.
- Cáceres, V. Tratamiento Sistémico en el Carcinoma de Mama Estadio IV. Pautas en Oncología Instituto Roffo, 2018.
- Pusztai L. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist* 2010; 15: 1164-1168.
- NCCN Guidelines version 1.2019. *Breast cancer* 2019. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>. Acceso: 28/7/19
- Bogina G, Bortesi L, Marconi M *et al.* Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011; 459 (1): 1-10.
- 2019 Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer. Disponible en uptodate: <<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-metastatic-breast-cancer?csi=102d3201-7b75-44df-a72a-3aabe6ecb1d5&source=contentShare>>. Acceso: 10/8/19.
- 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): 523-533.
- Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC *et al.* Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD008792.
- Instituto Roffo. Clasificación molecular del cáncer de mama por inmunohistoquímica. Pautas en oncología. Instituto Roffo, 2018.
- 1982: ECOG performance status scale. Disponible en: <<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>>. Acceso: 10/8/19.
- Byrski T, Dent R, Blecharz P *et al.* Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; (14) 4: R110.
- Tutt A, Tovey H, Cheang M. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24 (5): 628-637.
- Sledge G, Neuberg D, Bernardo P. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 588-92.
- Mauri D, Kamposioras K, Tsali L *et al.* Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 69.

20. Robert N, Diéras V, Glaspy J *et al.* RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1252-60.
21. Miles D, Chan A, Dirix L. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (20): 3239-47.
22. Geyer F, Weigelt B, Reis-Filho J *et al.* Molecular Classification of Estrogen Receptor-positive/Luminal Breast Cancers. *Anat Pathol* 2012; 19: 39-53.
23. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA *et al.* Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2731.
24. Fossati R, Confalonieri C, Torri V *et al.* Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439.
25. Robertson JFR, Bondarenko IM, 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 (10063): 2997-3005.
26. Robertson J, Lindemann J, Llombart-Cussac A *et al.* Fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136 (2): 503-11.
27. Robertson JF1, Llombart-Cussac A, Rolski J. Activity of fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (27): 4530-5.
28. Finn RS, Crown JP, Lang I *et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole *versus* letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 25-35.
29. Finn RS *et al.* Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-1936.
30. Hortobagyi G *et al.* Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738-1748.
31. Turner NC, Slamon DJ *et al.*, Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med* 2018; 379: 1926-1936.
32. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4. Art. No.: CD003370.
33. Swain S, Sung-Bae K, Baselga 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. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (6): 461-471.
34. Sharon H. Giordano, Sarah Temin, Sarat Chandralapaty *et al.* Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 26 (36).
35. Johnston S *et al.* Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2018; 36 (8): 741-748.

36. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-6.
37. Nguyen D, Truong P, Alexander C *et al.* Can Locoregional Treatment of the Primary Tumor Improve Outcomes for Women With Stage IV Breast Cancer at Diagnosis? *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 84 (1): 39-45.
38. Khodari W, Sedrati A, Naisse *et al.* Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. 2013. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 87: 69-79.
39. Badwe R, Parmar V, Hawaldar R *et al.* Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial. *Cancer Res* 2013; 73 (24 Suppl): Abstract nr S2-02.
40. Soran A, Ozmen E, Ozbas S *et al.* Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (11): 3141-3149.
41. Early Surgery or Standard Palliative Therapy in Treating Patients With Stage IV Breast Cancer. Disponible en: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>>. Acceso: 10/8/19.
42. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 3, Art. No.: CD011276.
43. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G *et al.* Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-9.
44. Babiera GV, Rao R, Feng L *et al.* Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-82.
45. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG *et al.* Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 247 (5): 732-8.
46. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD *et al.* Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-94.
47. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K *et al.* Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-51.
48. Briasoulis E, Karavasilis V, Kostadima, *et al.* Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer* 2004; 101: 1524.
49. Stopeck A. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132.
50. Eisenhauer EA, P. Therasse P, Bogaerts J, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST Guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-247.