

Consenso

Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Creative Commons, Open Access.

Revisión de la literatura sobre tratamiento del cáncer de mama metastásico

Autores: Bruno Nervi⁽¹⁾, Cristián Carvallo⁽¹⁾, Bettina Müller⁽¹⁾, Marielisa León⁽¹⁾, Geraldine Melgoza⁽¹⁾, César Sánchez⁽¹⁾, Jorge Madrid⁽¹⁾, Luis Cereceda⁽¹⁾, Manuel Yáñez⁽¹⁾, Eduardo Yáñez⁽¹⁾, Yerko Borghero⁽¹⁾, Lucía Bronfman⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Sociedad Chilena de Mastología

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.01.4359>

Ficha del Artículo

Citación: Nervi B, Carvallo C, Müller B, León M, Melgoza G, Sánchez C, et al. Revisión de la literatura sobre tratamiento del cáncer de mama metastásico. *Medwave* 2010 Ene;10(01). doi: 10.5867/medwave.2010.01.4359

Fecha de envío: 24/8/2009

Fecha de aceptación: 28/8/2009

Fecha de publicación: 1/1/2010

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por pares externa

Palabras clave: cáncer de mama, metastásico, tratamiento

Introducción

El cáncer de mama afectará una de cada 10 mujeres a lo largo de su vida, con una edad promedio al diagnóstico de 62 años. En 2001, en Chile el cáncer de mama constituyó la segunda causa de muerte asociada a cáncer en mujeres, antecedido por las neoplasias de vía biliar. Aunque sólo un 10% de las pacientes se presentan inicialmente con enfermedad metastásica (etapa IV), entre 30 y 80% de los pacientes con enfermedad loco-regional inicial (etapas I-III) recaerán a los 10 años del diagnóstico. La supervivencia global de pacientes con cáncer de mama es de 90% a 5 años; sin embargo en el subgrupo con cáncer de mama metastásico, la supervivencia a 5 años es de sólo 20%, con una mediana de 2 a 4 años.

Este documento ha sido elaborado por un grupo de oncólogos con experiencia en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama, y consiste en un análisis de las preguntas más relevantes que tenemos a diario al enfrentar los desafíos clínicos de nuestros pacientes. En ningún caso reemplazan el buen juicio clínico de cada circunstancia ya que, en definitiva, son muy variadas las consideraciones necesarias para escoger el mejor tratamiento para cada paciente. Este consenso pretende ser una referencia para oncólogos y grupos multidisciplinarios que tratan pacientes con cáncer de mama.

Desde el consenso de mama publicado en 2003 por la Sociedad Chilena de Mastología, ha habido un importante desarrollo en el tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico, incluyendo el tratamiento de bloqueo hormonal, la quimioterapia y, sobre todo, el desarrollo de terapias dirigidas contra blancos moleculares.

Objetivos Específicos

En este consenso hemos revisado la evidencia publicada y discutido en un panel de expertos la aplicación de estas recomendaciones a la realidad chilena.

Objetivos específicos:

- Revisar el estudio inicial de un paciente que se presenta con cáncer de mama metastásico.
- Analizar cuáles son los criterios para seleccionar la terapia sistémica hormonal, de quimioterapia o de terapias contra blancos moleculares.
- Analizar las indicaciones de terapia de bloqueo hormonal en mujeres pre y post-menopáusicas.
- Analizar las indicaciones de quimioterapia.
- Analizar las indicaciones de terapias contra blancos moleculares.
- Analizar el rol de la radioterapia y la cirugía en el tratamiento del tumor primario mamario y de las metástasis.
- Analizar el rol de bifosfonatos en la prevención de osteoporosis o en tratamiento de metástasis óseas.

Metodología y Resultados de la Búsqueda de la Literatura

Para la elaboración de este consenso, un grupo de 10 oncólogos médicos con experiencia en el tratamiento de cáncer de mama metastásico elaboramos una lista con las preguntas de mayor relevancia clínica en nuestra práctica habitual.

Posteriormente y para contestar estas preguntas, realizamos una búsqueda sistemática en la literatura publicada en revistas científicas, recomendaciones de guías internacionales de buenas prácticas clínicas. Revisamos críticamente y resumimos estos trabajos. Subcomisiones agotaron cada pregunta elaborando una recomendación que fue confrontada por el panel hasta llegar a un consenso.

Síntesis de la Evidencia y Recomendaciones

1. ¿Qué Estudio Debe Realizarse en una Paciente con Cáncer Metastásico?

Síntesis de la evidencia:

No existen estudios que demuestren cuál es la mejor manera de seguimiento de una paciente con cáncer de mama metastásico. Para contestar esta pregunta revisamos las guías clínicas europeas y de Estados Unidos.

Las pacientes con cáncer de mama metastásico deben ser controladas con la frecuencia necesaria para dar la mejor paliación a sus síntomas y una mejor calidad de vida. En la mayoría de las pacientes esto significa controles cada 2 a 3 meses si está en terapia endocrina, o cada vez que comienza un ciclo de quimioterapia (recomendación clínica de ESMO).

Nivel de evidencia IV

El estudio de imágenes debe realizarse en relación a síntomas o signos que se presenten. Hiramaneek (2004) publicó un trabajo de revisión de la literatura para evaluar cuál había sido el primer indicador de recurrencia tumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico. Solo 7 de 42 pacientes presentaron una recurrencia asintomática (5 mamografías y 2 por examen clínico). La mayoría de los pacientes tenían recurrencias sintomáticas.

Nivel de evidencia III

Los exámenes de laboratorio e imágenes deben realizarse según los síntomas del paciente, o dependiendo de los tratamientos que esté recibiendo.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- En pacientes recibiendo tratamiento activo (quimioterapia-hormonoterapia) se sugiere evaluar luego de completar 2 o 3 ciclos de tratamiento. Si el tumor no presenta cambios significativos en sus diámetros ni hay cambios sintomáticos luego de 2 o 3 ciclos de quimioterapia, el deseo del paciente, la toxicidad y la calidad de vida deben definir la conducta a seguir: detener el tratamiento para reiniciarlo en caso de progresión o continuar la terapia hasta objetivar dicha progresión o alcanzar toxicidad inaceptable.
- El seguimiento con imágenes debe hacerse midiendo las lesiones inicialmente identificadas o enfermedad medible. Pacientes con metástasis óseas pueden cursar

con aumento de las lesiones escleróticas como respuesta al tratamiento y no debido a progresión de la enfermedad.

- El uso de marcadores tumorales para el seguimiento no es estándar, y no es recomendado por las guías del ASCO. Pueden ser una alternativa en pacientes con lesiones no medibles fácilmente (ej. compromiso óseo exclusivo, derrame pleural, ascitis).

1.1 ¿Cuándo se Debe Biopsiar una Metástasis?

Síntesis de la evidencia:

En las pacientes que se presentan con cáncer de mama metastásico, es fundamental la confirmación histológica del primario o de una metástasis. En general se debe tomar una biopsia de una metástasis en el primer diagnóstico de enfermedad metastásica (Cardoso, 2009; Consenso Europeo, 2007), cuando hay lesiones sospechosas que aparecen luego de más de 6 meses de tiempo libre de enfermedad y cuando hay lesiones solitarias. El objetivo del estudio histológico en la enfermedad metastásica es efectuar diagnóstico diferencial y caracterizar los marcadores biológicos asociados a la recidiva tumoral que son muy importantes para escoger el mejor tratamiento.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- Se recomienda confirmar histológicamente la primera progresión metastásica.
- El estudio de la biopsia de una metástasis puede contribuir con la decisión de tratamiento posterior, al permitir caracterizar los marcadores biológicos asociados a la recidiva tumoral.

1.2 ¿Qué Imágenes se Requieren Antes de Iniciar Tratamiento?

Síntesis de la evidencia:

No existen estudios aleatorios que contesten específicamente cuáles son las imágenes que se requieren antes de iniciar tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico. Revisamos las guías clínicas europeas y de Estados Unidos, además de 2 estudios aleatorizados que comparan seguimiento intensivo con estándar, y una revisión de la literatura.

Los sitios de mayor frecuencia de enfermedad metastásica son los pulmones, hígado y hueso. Es importante evaluar estos parénquimas para objetivar la enfermedad metastásica medible que permita evaluar la respuesta a los tratamientos. La radiografía de tórax y la ecotomografía (ECO) abdominal son usualmente suficientes, aunque la TAC ofrece mayor sensibilidad e independencia del operador. Es recomendable realizar un cintigrama óseo basal y posteriormente solamente si aparecen síntomas que sugieran progresión metastásica (Kataja, 2008; Cardoso 2009).

Nivel de evidencia IV

El hueso es la zona más frecuente de metástasis para el cáncer de mama (30-80%); además, es la primera zona de metástasis en 26 a 50% de los casos. Las complicaciones de las metástasis óseas incluyen dolor, fracturas en hueso patológico (incidencia 16% a 60%), hipercalcemia y compresión medular, perjudicando de manera importante la calidad de vida e incluso la sobrevivencia de las pacientes. No hay consenso frente a cuál es el método de estudio imagenológico óptimo. La sensibilidad para la detección de metástasis óseas en cáncer de mama utilizando el cintigrama óseo como diagnóstico es de 62% a 100%, y la especificidad es de 78% a 100% (nivel de evidencia II-III). La tasa de detección de metástasis óseas es de 0,82%, 2,55%, 16,75% y 40% para las pacientes en etapas I, II, III y IV respectivamente (Hamaoka, 2004).

En ausencia de síntomas neurológicos, la evaluación con TAC o RNM no se considera necesaria. Esta conducta está avalada por la baja probabilidad de encontrar metástasis cerebrales en pacientes asintomáticas y la inexistente demostración de beneficio en calidad o cantidad de vida al diagnosticar compromiso tumoral en ausencia de síntomas (Cardoso, 2009).

Nivel de evidencia IV

El estudio con PET/CT en mujeres con cáncer de mama metastásico es controvertido y no debe considerarse en la evaluación de rutina de estas pacientes. Cuando otros métodos diagnósticos no sean concluyentes, esta técnica puede ser útil en la identificación de sitios comprometidos.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- Evaluar la enfermedad medible con TAC y cintigrama óseo. La radiografía de tórax y ECO abdominal podrían reemplazar la TAC si los recursos son limitados.
- Indicaciones de estudio con cintigrama óseo: en la evaluación inicial y aparición de nuevos síntomas que hagan sospechar metástasis óseas.
- Indicaciones de estudio de imágenes de cerebro: se recomienda la evaluación de lesiones cerebrales metastásicas sólo ante síntomas neurológicos.
- Indicaciones de estudio con PET/CT: debe considerarse en la evaluación de algunas enfermas con cáncer de mama metastásico.

1.3 ¿Cuáles Deben ser los Criterios de Respuesta?

Síntesis de la evidencia:

No existen estudios randomizados que demuestren cuáles son los criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico. Revisamos las guías clínicas europeas y de Estados Unidos, y la última actualización de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Eisenhauer, 2009).

Para evaluar el beneficio del tratamiento en un paciente con cáncer de mama metastásico debe considerarse: el

control de síntomas asociados a la enfermedad y la mejoría clínica, la no aparición de síntomas esperables con la evolución natural de la enfermedad y la reducción tumoral o estabilidad evaluada clínicamente o con imágenes. En algunos casos, especialmente cuando la evaluación de la respuesta no sea posible por otras técnicas, es de utilidad seguir el marcador tumoral plasmático Ca 15-3, pero no debe ser el único parámetro a considerar. La evaluación de rutina con PET/CT no está recomendada (Cardoso, 2009).

Nivel de evidencia IV

Las guías clínicas europeas y de Estados Unidos recomiendan utilizar los criterios RECIST para evaluar la respuesta antitumoral (Eisenhauer, 2009). Deben realizarse TACs basales y en el seguimiento; para demostrar progresión se requiere un aumento en las lesiones marcadoras de >20% en la suma de los diámetros mayores, agregándose en la última revisión del 2009 un aumento absoluto >5 mm. Incorpora también este año el considerar enfermedad medible para la evaluación de respuesta los ganglios que tengan más de 15 mm en el eje corto. Si se reducen a menos de 10 mm se consideran normales. La actualización de los criterios RECIST recomienda evaluar hasta 5 lesiones marcadoras de respuesta en lugar de hasta 10 lesiones marcadoras de respuesta y hasta 2 por órgano en lugar de hasta 5.

Nivel de evidencia IV

Durante el tratamiento se recomienda evaluar la respuesta cada 3 meses durante la terapia endocrina, y cada 2 a 3 ciclos de quimioterapia.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- Para evaluar la respuesta al tratamiento considerar el control de síntomas asociados a la enfermedad, la mejoría clínica, la no aparición de síntomas esperables con la evolución natural de la enfermedad, la reducción tumoral o estabilidad evaluada clínicamente o con imágenes.
- Utilizar los criterios RECIST para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico.
- No utilizar de rutina el marcador tumoral plasmático Ca 15-3, a menos que no se disponga de enfermedad medible por imágenes.
- Evaluar la respuesta durante el tratamiento cada 3 meses durante la terapia endocrina y cada 2 a 3 ciclos de quimioterapia.

2. ¿Cuáles son los Criterios para Seleccionar la Terapia Sistémica?

Síntesis de la evidencia:

Para determinar el mejor tratamiento sistémico para cada paciente, revisamos 3 metaanálisis, las guías clínicas de

consensos de Estados Unidos y europeas, 48 estudios randomizados fase III, 5 estudios fase II, y 2 revisiones de la literatura.

Las opciones de tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico son la terapia endocrina, quimioterapia y agentes biológicos como trastuzumab, bevacizumab y lapatinib (Beslija, 2007; Kataja, 2008; Cardoso, 2009). Para escoger la mejor alternativa para cada paciente, deben considerarse características del tumor como la expresión de receptores de estrógeno (RE), de progesterona (RP), de la oncoproteína *cerbB2* (HER2), del volumen tumoral y la velocidad de progresión. También hay que considerar características de la paciente como su edad, condición general, expectativas personales, soporte familiar, acceso a terapias, otras patologías concomitantes y el tipo de progresión metastásica. Por ejemplo, pacientes con progresión exclusiva ósea tienen una mejor sobrevida comparadas con pacientes con progresión visceral.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Pacientes con receptores hormonales positivos deben recibir terapia hormonal inicial excepto pacientes con alto volumen tumoral de rápido crecimiento (crisis visceral) o que requieran respuesta antitumoral más rápida, lo que habitualmente se consigue con quimioterapia. En pacientes asintomáticos la terapia se debe iniciar en el momento del diagnóstico, dada la baja toxicidad del tratamiento y las buenas posibilidades de respuesta.
- Pacientes con HER2+ (inmunohistoquímica 3+ o FISH+) deben recibir trastuzumab.
- Pacientes con receptores hormonales negativos deben recibir quimioterapia. Se recomienda iniciar precozmente el tratamiento considerando la demostración de prolongación de sobrevida, y la diversidad de alternativas disponibles. Es importante considerar los deseos de la paciente, la velocidad de progresión del tumor y la toxicidad esperada.

3. Tratamiento de Bloqueo Hormonal en Pacientes Pre-Menopáusicas

3.1 Tratamiento de Primera Línea

Síntesis de la evidencia:

Para contestar esta pregunta revisamos los tres estudios randomizados publicados y dos metaanálisis que comparan el uso de tamoxifeno versus Tmoxifeno asociado a análogos LHRH en mujeres premenopáusicas. Revisamos además el consenso europeo de los años 2007, 2008 y 2009.

Los estrógenos producidos por la paciente pueden favorecer la progresión de un tumor que expresa receptores de estrógeno y/o progesterona. El tratamiento de bloqueo hormonal depende de la función ovárica de la paciente. En la mujer premenopáusica la principal fuente de estrógenos son los ovarios, y posterior a la

menopausia, la única fuente de estrógenos es la conversión periférica de testosterona suprarrenal a estrona mediada por aromatasas del tejido graso.

Hay distintas maneras de interrumpir el estímulo hormonal sobre los tumores hormonossensibles. Una es interrumpir la producción de estrógenos realizando una ooforectomía quirúrgica o química en mujeres con función ovárica, o inhibiendo la conversión periférica de testosterona suprarrenal a estrona mediante inhibidores de aromatasas. Otras formas son utilizando tamoxifeno que bloquea al receptor de estrógeno, o Fulvestrant que internaliza al receptor de estrógeno.

Pritchard (2005) en un análisis retrospectivo de 15 estudios con 4.900 pacientes menores de 50 años comparó tratamiento endocrino de ablación ovárica con o sin quimioterapia. En este estudio se demuestra el beneficio en las pacientes que recibieron ablación ovárica versus no ablación en términos de recurrencia 59% versus 45%, y en muertes por cáncer 59% versus 49%. Klijn presenta un metaanálisis que incluye cuatro estudios randomizados con 506 pacientes por rama con seguimiento de más de 6 años, donde se compara el tratamiento con agonistas LHRH con y sin tamoxifeno. Se demuestra el beneficio de la combinación en la respuesta objetiva ($p=0,0003$, HR 0,7), sobrevida libre de progresión ($p=0,02$) y sobrevida global ($p=0,02$) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama (Klijn, 2001). Jonat publica en 1995 un estudio randomizado con 318 mujeres comparando goserelin versus goserelin+tamoxifeno, demostrando el beneficio de la combinación, 31% versus 38%; tiempo a la progresión 23 versus 28 semanas y sobrevida global de 127 semanas versus 140 semanas (NS). En pacientes que sólo tenían metástasis óseas el beneficio también fue significativo en sobrevida global (Jonat, 1995).

El Consenso Europeo de 2009 y otros estudios fase III también recomiendan, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, el tratamiento combinado con tamoxifeno y ablación ovárica (Cardoso, 2009; Beslija, 2007; Boccardo, 1994; Klijn, 2000).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- En mujeres premenopáusicas que no han usado tamoxifeno por un año, se recomienda terapia combinada con tamoxifeno + ablación ovárica (ooforectomía o análogo LHRH). La combinación ha probado ser mejor que cada uno por separado en la tasa de respuesta, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Otra alternativa a utilizar en algunas pacientes es tamoxifeno solo.
- En las pacientes que han recibido tamoxifeno en adyuvancia menos de 12 meses antes, se recomienda el uso de inhibidores de aromatasas de tercera generación junto con ablación/supresión ovárica.
- Se recomienda evaluar el estado de premenopausia en pacientes que han quedado en amenorrea post quimioterapia y en las que están en perimenopausia, ya que una paciente pudiera no tener menstruaciones pero

conservar cierta función ovárica. Los inhibidores de aromatasa sólo son de beneficio en pacientes, menopáusicas (definida como niveles de estradiol plasmático <10 pmol/L y FSH elevada).

3.2 Líneas Posteriores

Síntesis de la evidencia:

Revisamos dos estudios prospectivos randomizados fase III, dos fase II y el Consenso Europeo del 2009.

Forward presenta un estudio fase II en que 13 mujeres con cáncer de mama metastásico y 3 con cáncer localmente avanzado, todas tratadas anteriormente con goserelin y tamoxifeno, responden con inhibidores de aromatasa y ablación ovárica en el 75% de los casos por al menos 6 meses. La media de duración de la respuesta fue de 17 meses (Forward, 2004). Hay otro reporte de tres pacientes tratadas con ablación ovárica e inhibidores de aromatasa que demuestra resultados similares (El-Saghir, 2006).

Como tercera línea de terapia hormonal se puede considerar el uso de fulvestrant, aunque la evidencia en pacientes premenopáusicas aún es escasa (Steger, 2005; Young, 2007). También se pueden utilizar alternancias de inhibidores de aromatasa esteroideales y no esteroideales especialmente en pacientes con buena respuesta previa a hormonoterapia e intervalo libre de enfermedad mayor de 6 meses.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las pacientes que fueron tratadas con un solo agente en primera línea (tamoxifeno o ablación/supresión ovárica) pueden recibir otro diferente al momento de la progresión.
- En las pacientes que progresan después de tamoxifeno y ablación/supresión ovárica, se recomienda el uso de inhibidores de aromatasa de tercera generación junto con ablación/supresión ovárica.
- En tercera línea se puede considerar fulvestrant.
- Otras alternativas de bajo costo y toxicidad sin evidencia tipo I son los progestágenos y estradiol en bajas dosis.

3.3 Rol de la Ooforectomía

Síntesis de la evidencia:

Hay escasa literatura publicada que evalúe el rol de la ooforectomía en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico. Revisamos un estudio randomizado prospectivo, dos revisiones de la literatura y los consensos de Estados Unidos y Europa.

La ooforectomía consiste en eliminar la función ovárica productora de estrógenos en la premenopausia. Boccardo publicó en 1994 un estudio factorial 2 x 2 multicéntrico randomizado que incluyó 85 mujeres perimenopáusicas donde se comparó la ablación ovárica (quirúrgica o con radioterapia), goserelin, ablación ovárica + tamoxifeno o

goserelin + tamoxifeno. Este estudio no mostró diferencias significativas en respuesta ni en sobrevida global, y se concluyó que goserelin era equivalente a la ablación ovárica (Boccardo, 1994). La ooforectomía laparoscópica y el uso de los agonistas LHRH son preferibles a la radioterapia, por producir un efecto rápido, seguro y de una efectividad similar. El uso de los agonistas LHRH se recomienda especialmente si se busca un efecto transitorio y reversible (Sawka, 1997; McDonald, 2008; Prowell, 2004).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las tres opciones de ablación ovárica (laparoscópica, análogos de LHRH y radioterapia) son aceptables y la elección depende de las preferencias de la paciente.
- La ooforectomía laparoscópica es la opción más efectiva, rápida y de menor costo.

4. Tratamiento de Bloqueo Hormonal en Pacientes Post-Menopáusicas

El cáncer de mama metastásico es incurable, por lo tanto su tratamiento es paliativo, y apunta a los siguientes objetivos: mejorar la calidad de vida, paliar síntomas, y en lo posible, prolongar la sobrevida. De acuerdo a su perfil favorable, por sus escasos efectos colaterales, la terapia endocrina es la primera opción para pacientes con receptores hormonales positivos, especialmente si estos son de gran intensidad. Todas las pacientes con RE positivos son candidatas a recibir terapia hormonal, como primera línea de tratamiento excepto en crisis visceral.

4.1 Tratamiento de Primera Línea

Síntesis de la evidencia:

Los inhibidores de aromatasa de tercera generación tienen mejor respuesta que el tamoxifeno demostrado en varios estudios fase III (Mouridsen, 2003; Nabholz, 2000; Bonnetterre, 2000; Thürlimann, 2003; Paridaens, 2008), un metaanálisis (Mauri, 2006) y un consenso de expertos internacional (Beslija, 2007). Estos inhibidores de aromatasa tienen también menos efectos secundarios en términos de tromboembolismo y sangrado vaginal y retrasan el tiempo a la progresión en poco más de tres meses, pero no hay diferencia estadísticamente significativa sobre el tamoxifeno en sobrevida global (Ferretti, 2006). Se deben considerar las patologías asociadas, sobre todo el riesgo de eventos trombóticos, potencialmente favorecidos por el tamoxifeno.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- La decisión debe efectuarse en forma individual para cada paciente. Si bien se recomienda como primera línea el uso de inhibidores de aromatasa (letrozole, anastrozole, exemestano), la falta de diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global sobre el tamoxifeno, hace a este medicamento una opción

válida por su menor costo, especialmente si el beneficio clínico esperado es menor.

4.2 Líneas Posteriores

Síntesis de la evidencia:

No hay evidencia para una recomendación definitiva en el orden de las líneas de hormonoterapia posteriores. Revisamos 6 estudios fase III.

Rose publicó un estudio fase III internacional, multicéntrico, abierto, que comparó letrozole y anastrozole como terapia endocrina de segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratadas con un antiestrógeno (tamoxifeno u otro). Demostró que no había diferencia en tiempo hasta la progresión, el que fue de 5,7 meses en ambos grupos. También fue similar la sobrevida global (Rose, 2003).

Después de fracasar a famoxifeno y a inhibidores de aromatasa, otra alternativa de terapia hormonal es el uso de fulvestrant, antagonista del receptor de estrógeno que tiene actividad clínica en pacientes resistentes al tamoxifeno. Su mecanismo de acción consiste en internalizar el receptor de estrógeno. Esta es una opción tan eficaz como el inhibidor de aromatasa anastrozole (Robertson, 2003; Chia, 2008; Osborne, 2002). Finalmente, otra estrategia que ha demostrado algún beneficio consiste en la administración de progestinas como el acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona (Buzdar, 2000; Kaufmann, 2000; Rose, 2003).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Si se administró tamoxifeno en la primera línea, se recomienda en segunda línea inhibidores de aromatasa o fulvestrant.
- En las pacientes que recibieron primera línea con un inhibidor de aromatasa, se recomienda el tamoxifeno.
- Las progestinas, acetato de megestrol y medroxiprogesterona son alternativas aun vigentes luego de progresión con las líneas anteriores.

5. ¿Tratamiento con Bloqueo Hormonal Secuencial o Concomitante a la Quimioterapia?

Síntesis de la evidencia:

Aunque no encontramos en nuestra revisión publicaciones que demuestren el beneficio de utilizar hormonoterapia y quimioterapia concomitante o secuencial, los estudios preclínicos sugieren que el tamoxifeno reclutaría las células tumorales en estado de ciclo celular G0-G1, disminuyendo su vulnerabilidad a drogas ciclo celular dependientes, frecuentemente utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- No se recomienda el uso de terapia hormonal y quimioterapia citotóxica concomitante.

6. Tratamiento de Quimioterapia

Las mujeres con cáncer de mama metastásico que tienen expresión de receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona deben iniciar tratamiento sistémico con terapia de bloqueo hormonal considerando el beneficio en general comparable, los menores costos y la menor toxicidad comparada con quimioterapia.

En las últimas décadas ha habido un importante desarrollo de nuevas drogas para pacientes con cáncer de mama metastásico, y se está iniciando una era de terapias contra blancos moleculares que se espera aumenten la efectividad y disminuyan la toxicidad, comparadas con la quimioterapia convencional.

6.1 ¿Tratamiento con Monodroga o Combinación?

Síntesis de la evidencia:

Se han realizado varios estudios que comparan el uso secuencial de esquemas con monodroga versus la asociación de 2 o más drogas. Revisamos un metaanálisis, dos estudios randomizados fase III, y la publicación Cochrane de revisiones sistemáticas de bases de datos. La mayoría de estos estudios revela una eficacia similar en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global de ambas estrategias, con una mayor toxicidad en el caso del uso combinado de drogas comparado con el uso de monodroga (Sledge, 2003; Alba, 2004). Un metaanálisis de estos estudios reveló un beneficio en términos de respuesta tumoral global y completa, pero confirmó la ausencia de un impacto claro en términos de sobrevida, con un aumento significativo en la toxicidad (Bria, 2005).

Una revisión sistemática (Cochrane Database) de 17 estudios randomizados, con 2.647 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron en primera línea quimioterapia, comparó el beneficio del tratamiento con monodroga contra la combinación de al menos dos drogas. No hubo diferencia en sobrevida entre los dos grupos (HR 0,96) ni en el tiempo a la progresión (HR 0,93). La adición de otra droga al régimen de quimioterapia se asoció con un aumento en la tasa de respuesta ($p=0,04$) y con un aumento en la toxicidad, especialmente de alopecia, náuseas, vómitos, leucopenia. Concluyó entonces que la terapia combinada en comparación con la monoterapia tiene ventajas en la tasa de respuesta tumoral, no tiene beneficios en prolongación de sobrevida, y se asocia a un aumento en la toxicidad (Jones, 2006).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Recomendamos el uso de esquemas con monodroga en el cáncer de mama metastásico.
- En los casos en los cuales se requiere de una respuesta tumoral rápida, como por ejemplo en el compromiso

visceral avanzado sintomático, se puede considerar el uso de esquemas combinados teniendo en consideración la mayor toxicidad esperada con este tipo de regímenes.

6.2 Tratamiento de Primera Línea

Síntesis de la evidencia:

Para responder esta pregunta se analizaron 2 artículos de revisión, 1 metaanálisis, 8 estudios fase III y 3 estudios fase II.

La elección del tratamiento de primera línea dependerá de las características de la paciente (edad, condición general, comorbilidades, recursos), del tumor (expresión de receptores hormonales, oncogen *cerbB2*, (volumen y velocidad de crecimiento tumoral y necesidad de lograr una respuesta rápida), y del tipo de quimioterapia que recibió la paciente previamente.

En la paciente que no ha recibido antraciclina, se recomienda iniciar el tratamiento con doxorubicina (60 mg/m² cada 3 semanas), epirubicina (100 mg/m² cada 3 semanas) o formulaciones de doxorubicina liposomal (Cardoso, 2009; Beslija, 2007).

Si recibió previamente antraciclina con una latencia > a 12 meses, se podría volver a usarlas, teniendo la precaución de no superar una dosis total acumulativa de doxorubicina de 450-550 mg/m² y de epirubicina 800-1000 mg/m² por el importante aumento en toxicidad cardíaca.

Después de las antraciclina, las drogas de elección son los taxano paclitaxel 80 mg/m² semanal (Pérez, 2001) o 175 mg/m² cada 21 días (Winer, 2004), o docetaxel 100 mg/m² cada 21 días (Vu, 2008).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Se recomienda iniciar el tratamiento con antraciclina si la paciente no las ha recibido previamente. Puede utilizarse doxorubicina (60 mg/m² cada 3 semanas), epirubicina (100 mg/m² cada 3 semanas) o formulaciones de doxorubicina liposomal.
- En pacientes previamente tratadas con antraciclina, pero que han tenido períodos libres del medicamento mayores a 12 meses, se podría volver a usarlas, teniendo la precaución de no superar una dosis total acumulativa de doxorubicina de 450-550 mg/m² y de epirubicina 800-1000 mg/m² por el importante aumento en toxicidad cardíaca.
- Después de las antraciclina se recomienda el uso de taxanos como el paclitaxel 80 mg/m² semanal o 175 mg/m² cada 21 días, o de docetaxel 100 mg/m² cada 21 días.

6.3 Líneas Posteriores

Síntesis de la evidencia:

No existen estudios aleatorizados que demuestren cuál es la secuencia de quimioterapia adecuada después del uso

de antraciclina y taxanos. Para proponer las mejores alternativas de tratamiento en este escenario se analizaron 2 artículos de revisión, 3 consensos de especialistas europeos y de Estados Unidos, 2 estudios fase III y 3 estudios fase II. Para decidir el tratamiento a recomendar, en este escenario incurable después de tratamiento con una o dos líneas de quimioterapia, además de considerar la respuesta global y beneficios en sobrevida, es muy importante analizar el deterioro en calidad de vida asociado a la toxicidad esperada con líneas posteriores de tratamiento.

Thomas publica un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, con 752 mujeres de 160 centros y 22 países, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tratadas previamente ixabepilona parenteral + capecitabina (C) versus capecitabina sola (Thomas, 2007; Reed, 2009). La combinación demostró un aumento en sobrevida libre de progresión de 5,8 versus 4,2 meses, una reducción de 25% en el riesgo estimado de progresión (HR 0,75; 95% IC, 0,64-0,88; p=0,003), y una mayor respuesta de 35 versus 14% (p<0,0001). También se observó una mayor toxicidad grados 3 y 4 con la combinación de drogas, con neuropatía sensitiva (21 vs 0%), fatiga (9 vs 3%), neutropenia (68 vs 11%). Sólo el 5% presentó neutropenia febril y sólo el 20% usó GCSF profiláctico.

Nivel de evidencia I

Diversos estudios fase II han demostrado beneficios significativos con posteriores líneas de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclina y taxanos. Reichardt estudia el beneficio de capecitabina oral como monodroga en 136 mujeres con edad media de 56 años, 70% ER+ (Reichardt, 2003). El 46% logra enfermedad estable con una respuesta global de 15% (1% CR, 16% PR, 46% enfermedad estable). En este estudio se observó un tiempo a la progresión de 3,5 meses, con una sobrevida global de 10,1 meses; toxicidad grados 3 y 4 con síndrome mano-pie en el 13% y diarrea en el 8%. Gasparini evalúa el beneficio de navelbina semanal en 70 pacientes, observando un 66% de respuesta global (4,5% RC, 31% RP, 30% Estable). Otros estudios han mostrado beneficio asociado al uso de gemcitabina o doxorubicina liposomal.

Nivel de evidencia II

En pacientes con disfunción hepática una alternativa es el uso de platinos (Pérez, 2004).

Nivel de evidencia III

Recomendaciones:

- Las alternativas de tratamiento luego del uso de antraciclina y taxanos incluyen monodrogas como la capecitabina, navelbina, gemcitabina, doxorubicina liposomal. También puede considerarse el tratamiento con combinación de las drogas ixabepilona con capecitabina.

- En pacientes con disfunción hepática una alternativa es el uso de platinos (Pérez, 2004).

6.4 ¿Cuántas Líneas de Tratamiento Usar?

Síntesis de la evidencia:

No se han identificado estudios clínicos que puedan responder esta pregunta. Sin embargo, los estudios clínicos de quimioterapia paliativa sólo incluyeron pacientes con una buena condición física (ECOG 0-2), una reserva funcional compatible con el uso de drogas citotóxicas y ausencia de comorbilidad que contraindicara el uso de terapias citotóxicas (Cardoso, 2009).

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- El número de líneas de tratamiento depende de la condición general y deseos de la paciente, bien informada sobre los riesgos, beneficios y probabilidades de respuesta.
- Continuar con más de tres líneas de tratamiento se justifica sólo en pacientes con buena capacidad funcional y que hayan respondido previamente

6.5 ¿Por Cuánto Tiempo Debe Continuarse el Tratamiento?

Síntesis de la evidencia:

No hay información sobre la duración óptima del tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. El objetivo central es mejorar o mantener la buena calidad de vida, por lo tanto se debe considerar la toxicidad asociada a la quimioterapia.

Recomendaciones:

- La decisión de continuar la quimioterapia debe ser tomada en conjunto con la paciente luego de evaluar los beneficios y riesgos involucrados con el tratamiento.
- Es razonable continuar la quimioterapia para estadios avanzados del cáncer de mama, en la ausencia de progresión de la enfermedad o efectos secundarios significativos.

6.6 Nueva Quimioterapia al Momento de Diagnosticar la Progresión o sólo ante Síntomas

Síntesis de la evidencia:

No se identificó literatura referente a esta pregunta. Revisamos las recomendaciones del Consenso Europeo del 2009. Sin embargo, basado en el beneficio de la quimioterapia adyuvante (por ejemplo, la administración de quimioterapia en una paciente asintomática asintomática, sin enfermedad medible), sería lógico recomendar la quimioterapia frente a la detección de la progresión, aún en ausencia de síntomas, para permitir la administración de la terapia citotóxica en condiciones de un adecuado performance status adecuada condición física y reserva funcional. Sin embargo esta decisión debe ser tomada en concordancia con los deseos del de la paciente.

Nivel de evidencia IV

Recomendaciones:

- Iniciar quimioterapia al diagnóstico de la progresión aunque la paciente esté asintomática.
- En pacientes con lenta progresión tumoral de bajo volumen, asintomáticas asintomáticos, con comorbilidades o capacidad funcional ECOG >1, podría diferirse el inicio de tratamiento consensuado con la paciente, considerando el riesgo de deteriorar la su calidad de vida de la paciente.

7. Tratamiento con Terapias Biológicas

En 1949 se inicia el uso de drogas antineoplásicas con el descubrimiento de las mostazas nitrogenadas. En el 2009 hay disponemos de más de 100 drogas de quimioterapia aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration, USA) para 170 indicaciones. Es poco probable que aumentemos sustancialmente la sobrevida con la aparición de nuevas drogas. En la última década se inicia una nueva era en la oncología, donde se inicia el uso de terapias dirigidas contra blancos moleculares para aumentar su efectividad y disminuir la toxicidad. En cáncer de mama hay evidencia para utilizar en algunas pacientes con cáncer de mama metastásico inhibidores de la oncoproteína Her2neu (trastuzumab y lapatinib) y agentes angiogénicos como el bevacizumab en algunas pacientes con cáncer de mama metastásico.

7.1 Indicaciones de Trastuzumab

Síntesis de la evidencia:

Revisamos 5 estudios randomizados prospectivos y un metaanálisis.

Las pacientes con aumento en la expresión de Her2neu medido por inmunohistoquímica (si el resultado es 3+) o por FISH, se benefician de recibir tratamiento de hormonoterapia o quimioterapia asociado a trastuzumab.

En un estudio observacional, Fabi evaluó retrospectivamente un total de 59 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 (+) tratados en el Regina Elena National Cancer Institute (Roma, Italia), con terapias basadas en trastuzumab. El objetivo principal del estudio fue el de evaluar el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 (+), luego de la progresión de la enfermedad. Con la terapia con trastuzumab en primera línea, 35 pacientes respondieron al tratamiento, con una respuesta global de 59% y 49 pacientes (83%) tuvieron respuesta completa. No se observó beneficio en los pacientes que recibieron el medicamento en 3ª o 4ª línea. El tiempo hasta la progresión fue de 9,5; 6,7; 4,5 y 4 meses según se usara trastuzumab en 1ª, 2ª, 3ª o 4ª línea respectivamente. La sobrevida global desde la primera administración de trastuzumab fue de 37 meses (Fabi, 2008).

Otros estudios han demostrado beneficio al asociar trastuzumab a otras quimioterapias como taxanos (Seidman, 2008), antraciclina, capecitabina (Bartsch, 2007), vinorelbine (Burstein, 2001), paclitaxel/carboplatino (Robert, 2002),

ixabepilona/carboplatin (Moulder, 2009), o anastrozole (Kaufman, 2009).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las pacientes con aumento en la expresión de Her2neu medido por inmunohistoquímica (si el resultado es 3+) o por FISH, tienen indicación de recibir trastuzumab asociado a quimioterapia u hormonoterapia, con beneficio en sobrevida libre de progresión y en sobrevida global.
- Las pacientes que tienen inmunohistoquímica para Her2neu 1+ no se benefician de trastuzumab. Si tienen inmunohistoquímica 2+ requieren la confirmación de amplificación por FISH (Seidman, 2008).
- El tratamiento que incluye trastuzumab debe mantenerse hasta la progresión de enfermedad. Pudiera continuarse durante una segunda línea de quimioterapia (Tripathy, 2004; Fabi, 2008).
- Puede utilizarse trastuzumab como agente único con menores tasas de respuesta.

7.2 Indicaciones de Lapatinib

Síntesis de la evidencia:

Para evaluar el rol de lapatinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, evaluamos tres estudios randomizados y las guías de consenso europeas (Cardoso, 2009).

Lapatinib es una terapia oral inhibidora de la tirosin-kinasa, y ha demostrado beneficio en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico Her2neu como monoterapia o asociado a capecitabina (Gómez, 2008). Estudios clínicos sugieren que es un agente activo en el cáncer de mama inflamatorio y refractario (tratado previamente con antraciclina, taxanos y trastuzumab). Además, resultados preliminares apoyan la posibilidad de que esta droga, a diferencia de trastuzumab, pueden penetrar en el sistema nervioso central y ser eficaces eficaz contra las metástasis cerebrales (Lin, 2008).

Geyer publicó en el 2006 un trabajo con 324 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tratadas previamente con antraciclina, taxanos y trastuzumab, que recibieron tratamiento con capecitabina con o sin lapatinib. Las pacientes tratadas con la combinación tuvieron una sobrevida libre de progresión mayor (HR 0,49, IC 0,34-0,71; $p < 0,001$) con un tiempo medio a la progresión de 4,4 versus 8,4 meses; y con 74 eventos en el grupo de monoterapia versus 72 en el grupo de tratamiento combinado (Geiger, 2006).

Lapatinib más trastuzumab pueden ser sinérgicos en pacientes con cáncer de mama metastásico que fueron resistentes a terapias que incluían sólo trastuzumab.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las pacientes con aumento de expresión de Her2neu y que progresan después de trastuzumab asociado a quimioterapia, pueden continuar tratamiento con trastuzumab cambiando a una nueva línea de quimioterapia, o bien iniciar tratamiento con lapatinib más capecitabina.

7.3 Indicaciones de Bevacizumab

Síntesis de la evidencia:

Revisamos 3 trabajos prospectivos y randomizados que han usado la combinación de quimioterapia con bevacizumab los que, dado los beneficios demostrados, han determinado que haya sido aprobado como primera línea en combinación con paclitaxel en Estados Unidos y Europa.

En el ECOG 2100 (Miller, 2007) 722 pacientes con cáncer de mama metastásico sin quimioterapia previa, fueron randomizadas a paclitaxel semanal con o sin bevacizumab. Los porcentajes de respuesta mejoraron significativamente de 21 a 37%; asimismo, también mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión, de 5,9 meses a 11,8 meses, no produciéndose, sin embargo, cambios significativos en la sobrevida global. El segundo estudio importante es el estudio AVADO (Miles, 2009) en el cuál 736 pacientes con cáncer de mama metastásico o con recurrencia local, recibieron en primera línea docetaxel con o sin bevacizumab. La combinación demostró un beneficio en sobrevida libre de progresión sin demostrar aún beneficio en sobrevida global.

El tercer estudio presentado por N.J. Robert en ASCO 2009 (Abstract 1005) y aún no publicado, es el estudio RIBBON-1. En el este estudio se incluyen 1.247 mujeres con cáncer de mama metastásico que fueron randomizadas a capecitabina con o sin bevacizumab, o a taxanos + antraciclina con o sin bevacizumab. Las pacientes que recibieron bevacizumab tuvieron una mejor sobrevida libre de progresión (HR 0,69, $p = 0,0002$ para capecitabina; HR 0,64, $p < 0,0001$ para taxanos + antraciclina).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Bevacizumab asociado a capecitabina o taxanos con o sin antraciclina, ha demostrado un beneficio significativo en sobrevida libre de progresión y pudiera recomendarse en casos seleccionados. Todavía no se ha demostrado beneficio en sobrevida global.

8. Tratamiento con Radioterapia

8.1 De Metástasis Óseas

Síntesis de la evidencia:

Analizamos dos revisiones sistemáticas y metaanálisis, también las guías de recomendación de expertos.

La mayor parte de las metástasis óseas afecta el esqueleto axial (cráneo, columna, sacro, pelvis). Se

sugiere evaluar a pacientes con metástasis múltiples, grandes, inestables, cervicales, en conjunto con cirujano ortopédico, pues en casos calificados se requiere intervención con fin preventivo o por fractura ya definida.

En las metástasis óseas sintomáticas está claramente establecido el uso de radioterapia. Se ha demostrado similar resultado en radioterapia hipofraccionada (una dosis de 8 Gy) que en fraccionamiento convencional (20 Gy en 5 a 10 fracciones), pero el hipofraccionamiento se asocia a mayor necesidad de re-irradiar (Sze, 2002).

Considerando las expectativas de vida de cada paciente, se debe discutir caso a caso el mejor régimen de fraccionamiento, considerando las expectativas de vida de cada paciente.

El metaanálisis de McQuay analiza 20 ensayos con 43 tipos de fraccionamiento diferente y 8 estudios con radioisótopos. La radioterapia produce alivio completo en un mes en el 25% de las pacientes (395/1.580; NNT 4,2 con IC 3,7-4,7), y al menos 50% de alivio con disminución en 41% (788/1.933). En conclusión, la radioterapia es efectiva en reducir el dolor por metástasis óseas. No hubo diferencia entre diferentes esquemas de fraccionamiento de radioterapia.

Sze publicó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis comparando radioterapia paliativa de metástasis óseas con una fracción única versus multifraccionada. Estudiaron 11 trabajos con 3.435 pacientes con metástasis óseas sintomáticas por dolor, la mayoría correspondía a cáncer de próstata, mama y pulmón. La respuesta global al dolor para la fracción única versus multifraccionada fue 60% (1.059/1.779) versus 59% (1.038/1.769), respectivamente. No hubo diferencia en las tasas de respuesta completa (34 versus 32%, respectivamente). Los que recibieron dosis única tuvieron mayor riesgo de fracturas (21 versus 7%). En resumen, la dosis única de tratamiento con radioterapia, fue igualmente efectiva que la multidosis en aliviar el dolor asociado a la metástasis (Sze, 2002).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las pacientes con metástasis óseas sintomáticas, de rápido crecimiento, inestables, se benefician de radioterapia paliativa.
- No hay evidencia para la irradiación profiláctica de lesiones metastásicas óseas asintomáticas ni estables.

8.2 De Metástasis Cerebrales

Síntesis de la evidencia:

Revisamos un metaanálisis, un estudio randomizado prospectivo y las guías del Consenso Europeo (Cardoso, 2009).

Las pacientes con cáncer de mama metastásico que progresan con lesiones cerebrales se benefician de radioterapia holocránea, como lo demostró el protocolo

RTGO 9601. En este estudio las pacientes con metástasis cerebrales recibieron radioterapia holocerebral de 30 Gy en 10 fracciones.

No hay estudios randomizados que demuestren que la radioterapia holocránea a metástasis cerebrales condicione un aumento en sobrevida. Sin embargo, esto se ha observado en múltiples estudios retrospectivos. Los efectos neurocognitivos podrían ser atribuibles más al efecto del tumor que a la radiación (Arriagada, 1995).

Analizamos una revisión sistemática de radiocirugía en metástasis únicas cerebrales entre el 2002 y 2007. De 1.496 publicaciones, se incluyeron 16 estudios. La sobrevida media de los pacientes fue menos de 12 meses. La radiocirugía seguida por radiación holocránea se asoció con una mejoría en el control local y función neurológica comparada con radiocirugía sola. Sólo en pacientes con metástasis única se tradujo en un aumento de sobrevida. En resumen, la radiocirugía con radioterapia holocránea es mejor que cualquiera de ellas sola (Müller-Müller-Riemenschneider, 2009).

En el subgrupo de pacientes sin enfermedad extracraneana activa y con una lesión cerebral menor a 3 cm con buena capacidad funcional KPS >70 (RPA I), el uso de cirugía o radioablación sumado a terapia holocerebral aumenta la media de sobrevida global en 2 meses, según el estudio randomizado RTOG 95-08.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones:

- Las pacientes con metástasis cerebrales y con expectativa de vida superior a tres meses se benefician de radioterapia holocránea.
- Las pacientes con metástasis cerebrales únicas menores a 3 cm se pueden beneficiar de tratamiento con cirugía o radiocirugía seguido por radioterapia holocránea total.

8.3 Para Control Local luego de Tumorectomía y Disección Axilar

Síntesis de la evidencia:

No hay estudios randomizados que avalen el beneficio del tratamiento quirúrgico locorregional en pacientes con cáncer de mama metastásico. Revisamos las recomendaciones de las guías del consenso europeo (Cardoso, 2009).

Las pacientes que tienen enfermedad metastásica son, en general, incurables, por lo que todos los enfoques de tratamiento deben tener como prioridad mejorar su calidad de vida. Por esta razón, una vez que la enfermedad metastásica está controlada, se debe optimizar el control local de la mama y axila ya que una recidiva local es muy difícil de controlar posteriormente con un enorme deterioro en la calidad de vida de las pacientes. Si la enfermedad sistémica está controlada, las pacientes obtienen los mismos beneficios en control local que las pacientes sin enfermedad metastásica. Esto es,

disminuye la recurrencia local de 29 a 10% y de 46 a 13% a 15 años, en pacientes sin y con metástasis ganglionares regionales (EBCTCG, Oxford Overview, 2005).

Nivel de evidencia II

Recomendaciones:

- En pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen o controlada, se recomienda realizar el tratamiento locorregional óptimo incluyendo cirugía y radioterapia para disminuir el riesgo de recurrencia local con alto deterioro en calidad de vida.

9. Tratamiento Quirúrgico de las Metástasis y del Primario Mamario en Mujeres con Cáncer de Mama Metastásico

Síntesis de la evidencia:

Revisamos 4 estudios retrospectivos y una revisión que discuten el valor de la mastectomía en cáncer de mama metastásico. En cuanto a la metastasectomía, hay solamente reportes de pequeñas series clínicas y revisiones. El tratamiento quirúrgico del tumor primario mamario en el contexto metastásico se ha reservado tradicionalmente a indicaciones paliativas de mastectomías de aseo por sangramiento, ulceración o infección. Sin embargo, considerando los importantes avances en el tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica, estas mujeres enfrentan una mejor sobrevida con mayor tiempo para desarrollar complicaciones locales que deterioran significativamente su calidad de vida (Lang, 2007). El impacto sistémico de remover el tumor primario es desconocido, y algunos autores han postulado un beneficio al desaparecer el primario como potencial fuente continua de siembra metastásica.

Un estudio unicéntrico retrospectivo revisó todas las pacientes con cáncer de mama desde 1997 hasta 2002 que se presentaron con cáncer de mama y metástasis sincrónicas. El análisis multivariado mostró que las pacientes con un único sitio metastásico y cirugía con márgenes negativos, tenían aumento de la sobrevida libre de progresión con resección del primario mamario (Rao, 2008).

De las pacientes que se presentan con enfermedad metastásica, entre 1 y 3% logrará respuesta completa y sobrevidas largas (incluso > 20 años). Hay solamente 4 estudios retrospectivos en la literatura que examinan esta situación; todos concluyen que el tratamiento local de la mama tiene beneficios en sobrevida. Khan analiza retrospectivamente los datos del National Cancer Database Norteamericano, con 16.023 pacientes con cáncer de mama estadio IV, de las cuales 57% tenía el antecedente de mastectomía parcial o total. Las pacientes que fueron sometidas a mastectomía parcial o total tuvieron mayor beneficio comparadas con aquellas en las que no se realizó (HR 0,88 y 0,74, respectivamente). Rapiti reportó un estudio retrospectivo con 300 pacientes con cáncer de mama estadio IV entre 1977 y 1996. El

42% fue sometido a mastectomía y en el resto no se realizó cirugía mamaria. Las pacientes con mastectomía y márgenes libres de tumor tuvieron una sobrevida a 5 años de 27% comparada con 16% si los márgenes fueron positivos, y 12% para las mujeres sin cirugía (Rapiti, 2006). Esto fue especialmente evidente en pacientes con metástasis ósea única. Esta pregunta sólo podrá ser contestada desde un ensayo prospectivo randomizado.

Nivel de evidencia II

Recomendaciones:

- Si la enfermedad metastásica está controlada y la paciente tiene una buena condición general, se recomienda optimizar el control local con mastectomía total o parcial según cada caso. Esta conducta incidirá en la calidad de vida en caso de recidiva, pero se desconoce si influye en la sobrevida libre de progresión o global.
- En pacientes con una única metástasis u oligometástasis en muy buenas condiciones generales, habiéndose demostrado enfermedad metastásica que responde al tratamiento sistémico, se podría considerar cirugía de resección de todas las lesiones metastásicas si es posible. Esta conducta podría tener importancia en la sobrevida libre de progresión y global, aunque no existen evidencias que avalen esta hipótesis.

10. Tratamiento con Bifosfonatos

10.1 Indicaciones de Bifosfonatos

Las mujeres con cáncer de mama metastásico pueden beneficiarse del uso de bifosfonatos en varias indicaciones diferentes. La primera indicación es en la enfermedad ósea metastásica, otra es la osteoporosis sin metástasis óseas, la que se observa con mayor frecuencia en la población de mujeres que han recibido quimioterapia previamente (que acelera la pérdida ósea y produce menopausia precoz), y la tercera es la hipercalcemia.

10.1.1 Prevención y Tratamiento de Osteoporosis

Síntesis de la evidencia:

Analizamos una revisión (Layman, 2007) y las Guías Clínicas del Consenso de Mama Europeo (Cardoso, 2009).

Los bifosfonatos son útiles en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes en tratamiento con inhibidores de aromatasa (evidencia de zoledronato por disminución de la pérdida de masa ósea y presencia de fracturas).

Nivel de evidencia I

Recomendaciones para prevenir o tratar osteoporosis:

- Las pacientes postmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de aromatasa y las pacientes premenopáusicas sometidas a supresión ovárica o con menopausia inducida por quimioterapia deben realizarse una densitometría ósea basal y posteriormente anual.

- Las mujeres premenopáusicas con T-score <-2 y las que presenten una disminución de la densidad mineral ósea > a un 4% anual deben recibir bifosfonatos. Las pacientes que están en tratamiento con supresión ovárica e inhibidores de aromatasa deben iniciar el uso de bifosfonatos con T-score <-1 debido a la rápida caída de la densidad mineral ósea de estas pacientes.
- Las mujeres postmenopáusicas mayores de 75 años con al menos un factor de riesgo para osteoporosis deben iniciar bifosfonatos independientemente de la densidad mineral ósea basal y del tratamiento recibido.
- En mujeres menores de 75 años deben recibir bifosfonatos las pacientes con T-score <-2 y las que presenten una disminución de la densidad mineral ósea > a un 4% anual.
- No requieren monitoreo especial ni tratamiento las mujeres premenopáusicas que continúen con menstruaciones, las mujeres > de 45 años que están en tratamiento con tamoxifeno y las que no estén recibiendo inhibidores de aromatasa.

10.1.2 Prevención y Tratamiento de la Progresión Metastásica Ósea

Síntesis de la evidencia:

Los bifosfonatos son útiles en la enfermedad metastásica ósea y su efecto se manifiesta tanto en la reducción de eventos esqueléticos (fracturas, necesidad de radioterapia, necesidad de cirugía, hipercalcemia y/o compresión medular) como en la reducción del dolor. El efecto de bifosfonatos se observa con una latencia de meses (3 a 6 meses), de modo que no se justifica su indicación a pacientes con pocos meses de expectativa de vida. Los estudios iniciales fueron evaluados por un período de 24 meses, pero su uso más prolongado parece ser conveniente, como ha sido manifestado en las guías de la ASCO (Hillner BE en JCO, 2003), que recomienda usarlos hasta que haya una declinación significativa en el estado general de la paciente. Existe un ensayo en curso, que busca evaluar la efectividad de un régimen de aplicación trimestral luego de un primer período de aplicación mensual.

Los bifosfonatos aceptados por la FDA y la EMEA para uso en cáncer de mama con metástasis óseas son el pamidronato y el zoledronato por vía intravenosa. El clodronato oral ha sido utilizado en Europa y cuenta con evidencia favorable para su uso. Pamidronato y zoledronato parecen ser similares en eficacia en cáncer mamario; el zoledronato sería mejor en el análisis de múltiples eventos. Otro bifosfonato de tercera generación, el ibandronato, también ha demostrado tener beneficio en las pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso (von Moos, 2008; Yaman, 2008). Tiene menos toxicidad renal, y está disponible como formulación oral y endovenosa con similar efectividad.

Una de las limitaciones de los bifosfonatos es la toxicidad renal. No se recomienda administrar pamidromato ni zoledronato cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min. Otro riesgo del uso de bifosfonatos es la producción de osteonecrosis de mandíbula.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones para prevenir la progresión metastásica ósea:

- Se recomienda iniciar el tratamiento con bifosfonatos cada 3 a 6 semanas en toda paciente con evidencias de metástasis óseas en algún examen radiológico (radiografía, TAC o RNM). Esto incluye a las pacientes sintomáticas (dolor, hipercalcemia, fracturas) como a las asintomáticas.

10.2 ¿Cuál Bifosfonato Utilizar, cada Cuánto y por Cuánto Tiempo?

Síntesis de la evidencia:

Tanto el pamidronato, como el ácido zoledrónico y el ibandronato pueden utilizarse como tratamiento en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas. Tienen similares beneficios en reducir el riesgo de fracturas patológicas y en el control del dolor asociado a metástasis óseas. El ácido zoledrónico es más efectivo en el tratamiento de la hipercalcemia maligna.

Nivel de evidencia I

Recomendaciones para prevenir o tratar osteoporosis:

- Se pueden usar: alendronato o risedronato oral semanal, ibandronato oral mensual, ibandronato endovenoso cada 3 meses o ácido zoledrónico endovenoso cada 6 meses.
- Se recomienda suplementar con calcio y vitamina D a todas las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de aromatasa, las pacientes premenopausicas sometidas a supresión ovárica o con menopausia inducida por quimioterapia y a las pacientes con un T-score <1.

Recomendaciones para prevenir la progresión metastásica ósea:

- Se recomienda el uso de bifosfonatos cada 3 o 4 semanas, por un periodo de tiempo que no está claramente definido y que depende de la toxicidad y del estado general de la paciente. Las guías de ASCO recomiendan mantener el tratamiento hasta que la paciente presente un deterioro significativo de su estado general por progresión de enfermedad metastásica, o desarrolle complicaciones asociadas a los bifosfonatos.

Notas y Agradecimientos

Este artículo fue redactado en su versión final después de haber recibido las contribuciones y comentarios de los delegados que asistieron a la III Jornada Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama, realizada en Coquimbo, Chile, en agosto de 2009. A su vez, las ponencias que se presentaron en esa jornada fueron la síntesis del artículo completo de revisión de la literatura y trabajo previo de la comisión correspondiente. Este trabajo de formulación duró un año, comenzó en junio de

2008 y se llevó a cabo bajo la asesoría de Medwave Estudios Ltda., en el marco del proyecto denominado "Asesoría en la Formulación de Consenso y Recomendaciones en Cáncer de Mama Basados en la Evidencia". El financiamiento para la ejecución de la asesoría provino de la Sociedad Chilena de Mastología.

La coordinación de la asesoría fue realizada por Vivienne Bachelet; el metodólogo jefe fue Miguel Araujo; y la metodóloga adjunta fue Gabriela Moreno. Colaboró en la sistematización bibliográfica y en el formato final de los documentos, Matías Goyenechea. El artículo definitivo es el resultado del trabajo final presentado a las jornadas de consenso, donde fue conocido, revisado y discutido por los concurrentes, y luego fue revisado por un comité editorial de pares constituido por la misma Sociedad Chilena de Mastología, tras lo cual fue enviado a Medwave para su publicación.

Referencias

- Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2587-93. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivièrè A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Feb 1;87(3):183-90. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3853-8. Epub 2007 Aug 6. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2007 Feb;18(2):215-25. Epub 2006 Jul 10. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in premenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol.* 1994 Apr;5(4):337-42. [↑](#) | [PubMed](#) |
- Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15;18(22):3748-57. [↑](#) | [PubMed](#) |
- Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nisticò C, Vanni B, et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):672-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2722-30. [↑](#) | [PubMed](#) |
- Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer.* 1998 Sep 15;83(6):1142-52. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 15;19(14):3357-66. [↑](#) | [PubMed](#) |
- Cardoso F, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May;20 Suppl 4:15-8. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1664-70. Epub 2008 Mar 3. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- El-Saghir NS, El-Hajj II, Makarem JA, Otrrock ZK. Combined ovarian ablation and aromatase inhibition as first-line therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer in premenopausal women: report of three cases. *Anticancer Drugs.* 2006 Sep;17(8):999-1002. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Fabi A, Metro G, Ferretti G, Giannarelli D, Di Cosimo S, Papaldo P, et al. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast.* 2008 Oct;17(5):499-505. Epub 2008 May 1. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer.* 2006 Jun 19;94(12):1789-96. Epub 2006 May 30. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
- Gasparini G, Caffo O, Barni S, Frontini L, Testolin A, Guglielmi RB, et al. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1994 Oct;12(10):2094-101. [↑](#) | [PubMed](#) |

18. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2999-3005. Epub 2008 May 5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Hiranmanek N. Breast cancer recurrence: follow up after treatment for primary breast cancer. *Postgrad Med J.* 2004 Mar;80(941):172-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
20. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A(2):137-42. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Jones D, Ghersi D, Wilcken N. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD003368. ↑ | [PubMed](#) |
22. Kataja V, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008 May;19 Suppl 2:ii11-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(7):1399-411. ↑ | [PubMed](#) |
24. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jun 7;92(11):903-11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):343-53. ↑ | [PubMed](#) |
26. Layman R, Olson K, Van Poznak C. Bisphosphonates for breast cancer: questions answered, questions remaining. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Apr;21(2):341-67. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1993-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1285-91. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. McDonald Wade S 3rd, Hackney MH, Khatcheressian J, Lyckholm LJ. Ovarian suppression in the management of premenopausal breast cancer: methods and efficacy in adjuvant and metastatic settings. *Oncology.* 2008;75(3-4):192-202. Epub 2008 Oct 8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2101-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 2009 Apr;91(1):67-74. Epub 2009 Jan 8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15;18(22):3758-67. ↑ | [PubMed](#) |
33. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3386-95. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA.* 1999 May 5;281(17):1586. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20;26(30):4883-90. Epub 2008 Sep 15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
36. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Nov 15;19(22):4216-23. ↑ | [PubMed](#) |
37. Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(5):518-27. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Pritchard K. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2005;7(2):70-6. Epub 2005 Feb 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
39. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist.* 2004;9(5):507-17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
40. Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann*

- Surg Oncol. 2008 Jun;15(6):1696-702. Epub 2008 Mar 21. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2743-9. Epub 2006 May 15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 42. Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2185-91. Epub 2009 Mar 30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 43. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, Jänicke F, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda(")) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol.* 2003 Aug;14(8):1227-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 44. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18. Epub 2008 Jun 2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 45. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2786-92. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 46. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):229-38. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 47. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer.* 2003 Nov;39(16):2318-27. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 48. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, DeBoer G, Paterson AH, Meakin JW, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Jul;44(3):211-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 49. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1642-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 50. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. 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 Feb 15;21(4):588-92. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 51. Steger GG, Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, et al. Fulvestrant ('Faslodex') in pre-treated patients with advanced breast cancer: a single-centre experience. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2655-61. Epub 2005 Oct 17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 52. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 53. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5210-7. Epub 2007 Oct 29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 54. Thürlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J; Arimidex Study Group. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2003 Nov;39(16):2310-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 55. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1063-70. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 56. Vu T, Ellard S, Speers CH, Taylor SC, de Lemos ML, Hu F, et al. Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):461-4. Epub 2007 Nov 15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 57. Winer EP, Berry DA, Woolf S, Duggan D, Kornblith A, Harris LN, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2061-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 58. Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, White S, Faratian D, Thomas JS, et al. Effects of fulvestrant 750mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008 Feb;44(3):391-9. Epub 2007 Dec 20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.