

máster on-line
ONCOLOGÍA
MÉDICA

Cáncer de Mama



MÓDULO 3

ENFERMEDAD DISEMINADA Y RECAÍDA LOCORREGIONAL

Índice

MÓDULO 3. ENFERMEDAD DISEMINADA Y RECAÍDA LOCORREGIONAL

3.1	Diagnóstico de la enfermedad diseminada	4	 ir
3.2	Recaída locorregional	18	 ir
3.3	Tratamiento sistémico anti-tumoral:		
3.3.1	Estrategias de tratamiento de la enfermedad luminal diseminada	29	 ir
	caso clínico 8	41	 ir
	caso clínico 9	44	 ir
3.3.2	Estrategias de tratamiento de la enfermedad HER2+ diseminada	46	 ir
	caso clínico 10	57	 ir
	caso clínico 11	60	 ir
3.3.3	Estrategias de tratamiento de la enfermedad TN	63	 ir
	caso clínico 12	84	 ir
3.4	Monitorización y seguimiento durante el tratamiento de la enfermedad diseminada	87	 ir
3.5	Papel del tratamiento local en la enfermedad diseminada	96	 ir
3.6	Peculiaridades del manejo de la enfermedad en virtud de su localización	113	 ir
	caso clínico 13	132	 ir
3.7	Escenarios específicos en cáncer de mama:		
3.7.1	Cáncer de mama en el varón	139	 ir

- 3.7.2** Cáncer de mama inflamatorio 153  ir
- 3.7.3** Peculiaridades del manejo en población joven: fertilidad, embarazo y cáncer de mama 167  ir
- 3.7.4** Peculiaridades del manejo en población anciana 183  ir

3.1 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Objetivos



Reconocer las características de la historia natural de los distintos subtipos de cáncer de mama (principales localizaciones metastásicas y cronología de la recaída).



Bases del diagnóstico analítico y radiológico de la recaída del CM (estudios recomendados en función de la localización de la enfermedad).



Diagnóstico histológico de la enfermedad diseminada (confirmación y caracterización de la recaídas).



Objetivos del planteamiento del CM metastásico y factores a tener en cuenta en la toma de decisiones en enfermedad avanzada.

Histórica natural del cáncer de mama

Aproximadamente 5-10% de las pacientes diagnosticadas de CM en nuestro medio lo serán de CM novo metastásico. Entre las pacientes diagnosticadas en estadios I-III inicialmente recaerán 20-30% globalmente a lo largo de su vida. Algunas serán recaídas loco-regionales, de las cuales 10-41%, en pacientes con CM RH-positivo, desarrollarán metástasis a distancia a lo largo de la enfermedad (1). Las recaídas loco-regionales se dan 4-7% de las pacientes dependiendo de si fueron tratadas con mastectomía o cirugía conservadora. Las recaídas a distancia pueden darse en cualquier órgano, los más frecuentemente afectados en la primera recaída son: hueso (20-60%), pleura/pulmón (15-25%), hígado (5-15%), ganglios linfáticos o SNC (5-10%). Refiriéndonos a datos de autopsia, más del 60% de las pacientes presentan metástasis óseas o pulmonares, en torno al 60% hepáticas, seguidas de las metástasis adrenales hasta en el 40% de los casos y con menor frecuencia, por debajo del 30% en tracto gastrointestinal, SNC, peritoneo, pericardio y otros (2, 3).

Cada subtipo tumoral tiene un patrón temporal y anatómico característico en su recaída (4). Así, los tumores RH-positivo desarrollan con más frecuencia metástasis óseas y durante un periodo más largo de tiempo que los tumores triple-negativos que desarrollan con más frecuencia metástasis pulmonares (40%) y en SNC (30%) en un intervalo temporal más corto, dentro de los primeros 3-5 años (5-7) (ver figuras 1 y 2).

Subtype	No. of Patients	Brain			Liver			Lung			Bone			Distant Nodal			Pleural/Peritoneal			Other	
		Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)										
Luminal A	1639	2.2	1.6 to 3	7.9	6.7 to 9.4	6.7	5.5 to 7.9	18.7	16.8 to 20.7	4.5	3.5 to 5.6	7.8	6.6 to 9.2	3.8	2.9 to 4.8						
Luminal B	893	4.7	3.4 to 6.2	13.8	11.6 to 16.2	13.4	11.2 to 15.8	30.4	27.4 to 33.5	9.6	7.8 to 11.7	14.7	12.5 to 17.2	8.1	6.4 to 10						
HER2 positive, ER/PR positive	244	7.9	4.8 to 12	21.3	16.3 to 26.7	17.7	13.2 to 22.8	30.9	25.2 to 36.7	10.5	7 to 14.8	16	11.7 to 21	6.6	3.9 to 10.2						
HER2 positive, ER/PR negative	266	14.3	10.4 to 18.8	23.3	18.4 to 28.6	24.1	19.1 to 29.3	30.1	24.7 to 35.7	13	9.2 to 17.4	16.2	12 to 20.9	8.8	5.8 to 12.7						
Basal-like	367	10.9	8 to 14.3	9.3	6.6 to 12.5	18.5	14.7 to 22.7	16.6	13 to 20.6	17.2	13.5 to 21.2	12.8	9.6 to 16.5	10.4	7.5 to 13.7						
TN nonbasal	318	7.2	4.7 to 10.4	10.7	7.6 to 14.4	12.5	9.1 to 16.5	15.1	11.4 to 19.4	12.3	8.9 to 16.1	9.2	6.3 to 12.7	9.2	6.2 to 12.9						
P		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001		< .001	

NOTE. P values are based on Gray's test comparing cumulative incidence curves across subtypes.

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; TN, triple negative.

Figura 1. Incidencia acumulada a los 15 años de metástasis en función del subtipo de CM por localización anatómica de acuerdo a los datos publicados por Kennecke et al (8).

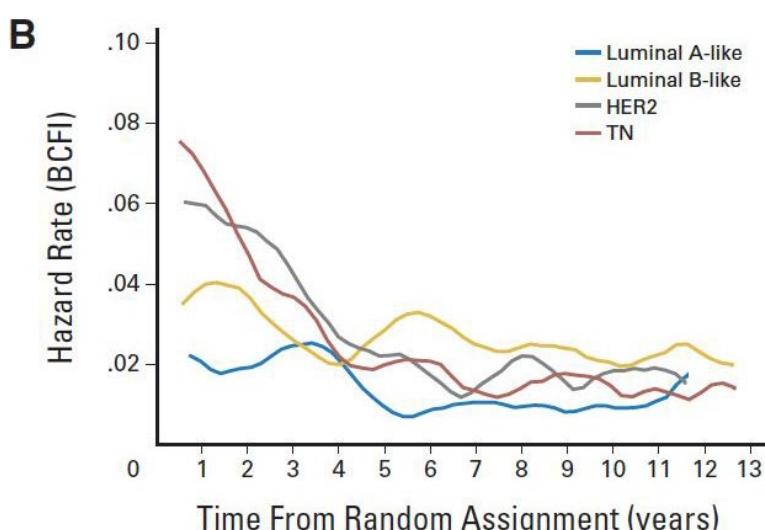


Figura 2. Patrones de recurrencia en el tiempo en función del subtipo de CM, datos publicados por Metzger-Filho et al (9) basados en los estudios IBCSG VIII y IX.

Diagnóstico clínico y analítico del CM metastásico

Uno de los puntos claves en el seguimiento a largo plazo de las pacientes con CM es la anamnesis que nos permita orientar los estudios complementarios a realizar para diagnosticar la recaída local o a distancia de la enfermedad. La presencia de un nuevo nódulo en la misma mama o en la contralateral, en la pared torácica tras una mastectomía o en la cicatriz, cambios en la piel, inflamación local o telorrea pueden dirigirnos a descartar una recaída local. Es precisa ante dicha sospecha la exploración de las áreas ganglionares para descartar la presencia de adenopatías loco-regionales (axilares, cervicales o supra/infraclaviculares).

Las recaídas a distancia tienen una semiología distinta según la localización, el dolor torácico, la tos, expectoración o disnea pueden orientar a recaída pleuro-pulmonar; el dolor musculo-esquelético o la rigidez localizada pueden orientar a recaída ósea; la cefalea, confusión, convulsiones o un déficit motor/sensitivo pueden orientar a recaída en SNC; la alteración de la función hepática, dolor en hipocondrio o sensación de plenitud acompañada de pérdida de peso o anorexia pueden orientar a una recaída hepática del CM. Sobre todos estos síntomas hay que prestar especial atención a lo largo del periodo de seguimiento de la enfermedad y por supuesto en el momento del diagnóstico inicial (10).

Ante la sospecha de una recaída y de cara a la planificación de la estrategia terapéutica es importante actualizar las comorbilidades, estado funcional de la paciente, medicación concomitante, y revisar los antecedentes familiares y personales de cáncer de mama (u otros síndromes de predisposición hereditaria y diagnóstico en caso de que exista de mutaciones específicas). Es decir, actualizar la anamnesis con datos nuevos de interés que hayan sucedido desde el momento del diagnóstico hasta la actualidad.

Desde un punto de vista analítico, al igual que al diagnóstico es recomendable realizar un estudio con hemograma, bioquímica completos, evaluando función renal y hepática, ionograma incluyendo calcemia y valores de fosfatasa alcalina, que puedan orientar el estudio para la detección de la extensión de la recaída.

Los principales marcadores tumorales séricos empleados en CM son el antígeno carcinoembrionario (CEA), glicoproteína de membrana implicada en la adhesión celular, y el antígeno MUC-1 (CA 15-3 y CA 27-29 correspondiente a diferentes epítopos de la misma proteína), también una glicoproteína implicada en la adhesión celular. Las principales limitaciones de estos marcadores son la falta de sensibilidad para bajos volúmenes tumorales y la falta de especificidad. De acuerdo con las recomendaciones de ASCO, la determinación de marcadores tumorales séricos (CEA, CA 15-3 y CA 27-29) puede ser útil para contribuir a las decisiones sobre el tratamiento en CM metastásico, siendo insuficientes los datos para recomendar su uso como única herramienta para monitorizar la enfermedad. La evidencia para apoyar esta recomendación es el consenso de expertos en ausencia de estudios que evalúen la utilidad clínica de estos marcadores (11-13). En la misma línea, las guías consenso europeas ABC 4 señalan el hecho de que el valor clínico de los marcadores tumorales no está bien establecido en

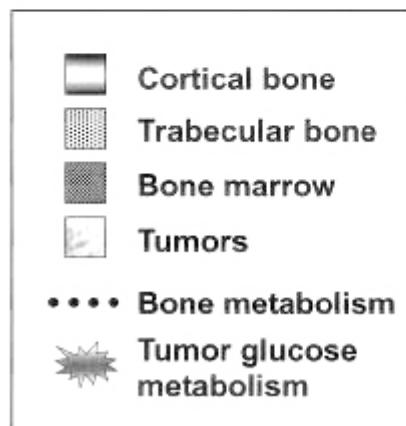
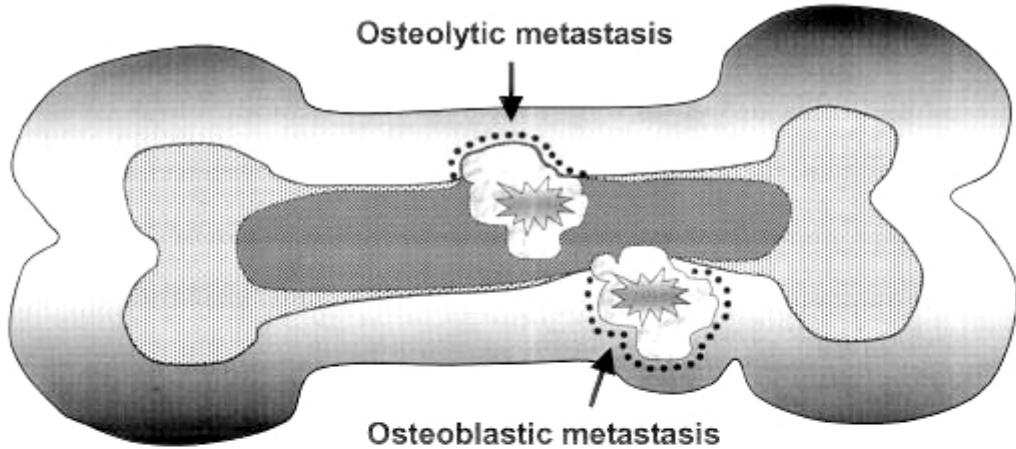
el diagnóstico o seguimiento tras la terapia adyuvante, si bien pueden ser de utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento de las pacientes con CM metastásico (14). Las recomendaciones de SEOM y GEICAM se posicionan en la misma línea en cuanto al uso de CM en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad avanzada (15, 16).

Diagnóstico radiológico del CM metastásico

Dentro del diagnóstico inicial de la recaída es precisa la evaluación por técnicas de imagen del tórax, abdomen y esqueleto. El estudio de imagen a nivel de SNC no se recomienda de manera rutinaria a menos que existan síntomas asociados en el estudio de extensión del CM avanzado. La calidad global de la evidencia en este sentido, considerando las limitaciones en el diseño de los estudios, es baja. Además, el rendimiento de los estudios es variable dependiendo de la localización de las metástasis. El método más comúnmente utilizado es la TAC, pero la RMN, PET/TC, ecografía o gammagrafía ósea son exploraciones ampliamente utilizadas en las pacientes con CM metastásico. La combinación de más de una técnica en determinadas situaciones puede aumentar el rendimiento diagnóstico (16, 17). Lo esencial es precisar la localización de la enfermedad metastásica y la extensión de esta. Las pruebas realizadas inicialmente servirán de referencia para la monitorización posterior de la respuesta al tratamiento.

La enfermedad visceral puede evaluarse con una combinación de TAC, ecografía, radiología simple y RMN. La enfermedad ósea y la extensión de esta se evaluarán preferentemente con TAC con ventana ósea, RMN o gammagrafía ósea (GO), si es precisa más información (p.e. para descartar complicaciones a nivel medular) se puede ampliar con RMN selectiva. La PET TC puede ser especialmente útil en aquellos casos en que existen datos de sospecha de recaída o enfermedad a distancia, pero no son concluyentes (13, 18).

El hueso es la localización metastásica más frecuente del CM. El método clásicamente empleado para el diagnóstico de la enfermedad ósea ha sido la gammagrafía ósea pero hoy en día hay técnicas como la SPECT/TC, PET/TC o PET/RMN que pueden mejorar la sensibilidad del clásico rastreo óseo (19). La PET/TC con 18-FDG es más sensible para la detección de metástasis óseas líticas en pacientes con CM mientras que la gammagrafía ósea lo es para la detección de metástasis osteoblásticas, los diferentes subtipos de CM tienen diferente afinidad por la FDG y esto puede influir su capacidad de detección de metástasis (20). Profundizando en las diferentes técnicas diagnósticas, cada una de ellas refleja diferentes aspectos de la estructura anatómica y funcional del hueso (ver figura 3) (21). La GO es un método muy sensible, suele emplearse como isótopo el Tc-99, que se fija en el hueso nuevo metabólicamente más activo, es una prueba sin embargo poco específica, las lesiones óseas muy pequeñas o agresivas con gran destrucción ósea pueden ser negativas, una ventaja es que obtiene imágenes de todo el esqueleto. Se han propuesto algoritmos diagnósticos para aproximarnos a esta situación como se recoge en la figura 4 que integran las diversas modalidades diagnósticas actualmente disponibles (22, 23).



Sites the modality can describe	Modality reflects....
XR	Bone appearance
CT	Tumor appearance
MRI	
SS	Bone metabolism
SPECT	
FDG PET	Tumor metabolism

Figura 3. Visión esquemática de la estructura ósea y de los diferentes tipos de afectación metastásica, así como de los aspectos evaluados por cada una de las técnicas diagnósticas según (21).

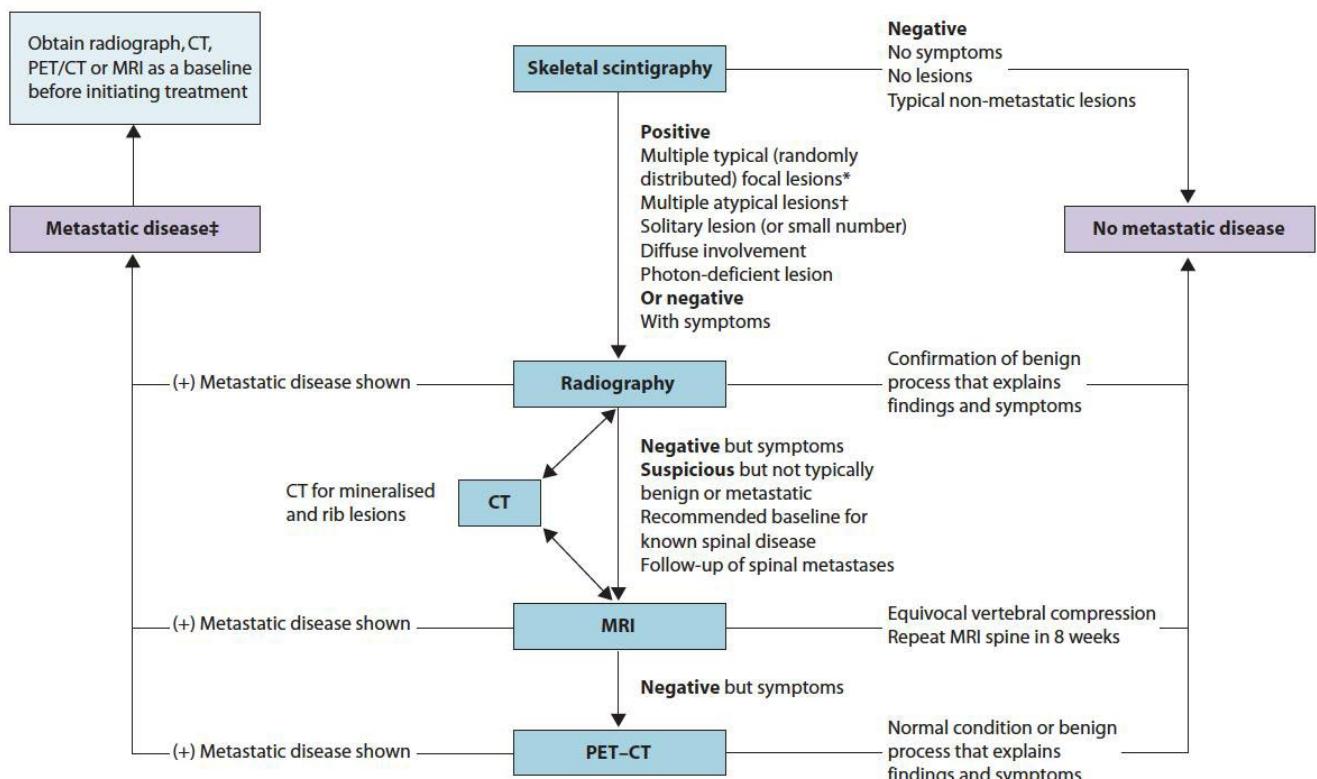


Figura 4. Propuesta de algoritmo diagnóstico de la enfermedad ósea en CM realizada por Costelloe et al (22).

Diagnóstico anatomo-patológico del CM metastásico

Se recomienda confirmar el diagnóstico de recaída del CM mediante la realización de una biopsia si es accesible, especialmente cuando se trata de la primera recaída de la enfermedad. Sobre dicho espécimen se recomienda reevaluar el estado de los receptores hormonales y HER2, al menos una vez durante la evolución de la enfermedad metastásica, si bien dependiendo de las localizaciones metastásicas pueden existir ciertas dificultades técnicas, como es en el caso del análisis de biopsias óseas (14). Se sugiere especialmente determinar marcadores en aquellos casos en los que el curso clínico resulte discordante con el fenotipo inicial (p.e. recaídas precoces/agresivas de tumores luminales o recaídas tardías/indolentes de tumores no luminales) (16). El aspecto más controvertido es como interpretar la confirmación de un cambio entre las características del tumor primario y las metástasis. No se dispone de datos procedentes de estudios clínicos que indiquen cual de los resultados debe emplearse en el proceso de toma de decisiones, pero las recomendaciones de expertos nos dirigen a considerar el uso de terapia de diana (hormonoterapia o terapia anti-HER2) en caso de que exista positividad para los respectivos marcadores (14), el panel de expertos de ASCO recomienda utilizar como guía los datos de la enfermedad metastásica si son coherentes con el escenario clínico y los objetivos terapéuticos (12).

La primera de las ventajas de la biopsia de las metástasis en CM es la confirmación de la presencia de recaída del CM inicial. Este es un aspecto clave dado que dependiendo de las series estudiadas hasta casi el 10% de las pacientes con sospecha de recaída pueden tratarse de procesos no malignos o segundos tumores primarios (24). Esto es particularmente relevante en algunas entidades como los nódulos pulmonares solitarios, dado que muchas de las lesiones sospechosas de recaída no son finalmente metástasis de CM sino procesos tumorales diferentes o incluso lesiones no malignas (25).

Un segundo aspecto clave es evaluar las diferencias que pueden existir entre el tumor primario y sus metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad en cuanto a la expresión de biomarcadores. El CM, como hemos expuesto previamente al hablar de su biología, es una entidad heterogénea en la dimensión espacial y temporal, lo cual refleja al evaluar muestras pareadas del tumor y sus metástasis. Hay múltiples estudios retrospectivos y series de casos que ilustran estos cambios, los datos de dos recientes meta-análisis cifran las discordancias en la expresión de receptor de estrógenos, progesterona y HER2 entre tumor primario y metástasis en 20%, 33% y 8% respectivamente (26) y en un 22.5%, 49.4% y 21.3% para el más actual de los dos análisis (27). También se han llevado a cabo estudios prospectivos en este sentido, el estudio ConverHER de GEICAM (28) detectó mayores tasas de conversión determinadas a nivel local que cuando las muestras eran evaluadas centralmente, cifrando el impacto de estos cambios en el manejo del 31% de las pacientes cuyo subtipo cambió a lo largo de la evolución de la enfermedad. La tasa de cambios es superior a la reportada en el análisis conjunto de los estudios BRITS y DESTINY en que no supera del 15%, pero en todo caso la cuantificación del impacto clínico de estos cambios aún no se conoce con exactitud (29). A continuación, mostramos un ejemplo de una metástasis cerebral

resecada en una paciente con CM localizado de inicio en cuanto a sus características histológicas y biomarcadores estables en este caso entre primario y metástasis (ver figura 5 A-C).

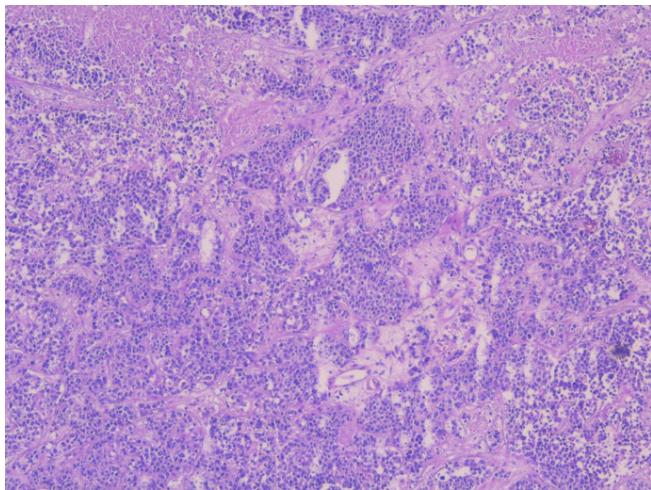


Figura 5A. Ejemplo de metástasis cerebral por un carcinoma ductal mamario de alto grado. Patrón de crecimiento sólido, sin formación de estructuras glandulares y áreas de necrosis asociadas (tercio superior de la imagen). (4x)

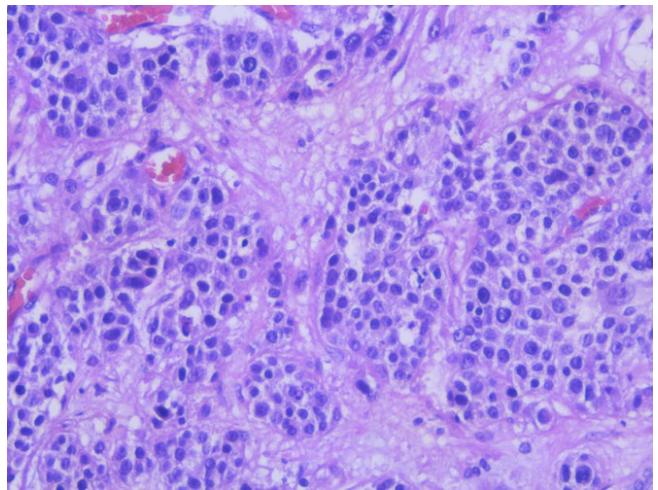


Figura 5B. Mismo tumor a mayor aumento. Pleomorfismo celular y frecuentes figuras de mitosis. Fondo fibrilar propio de SNC. (20x)

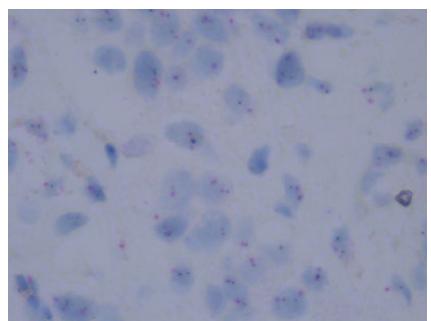
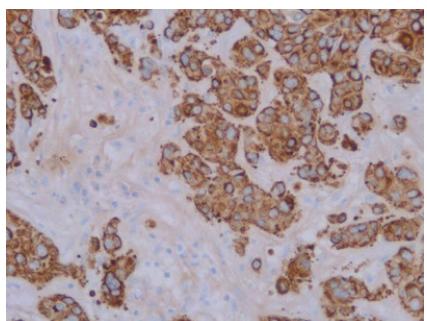
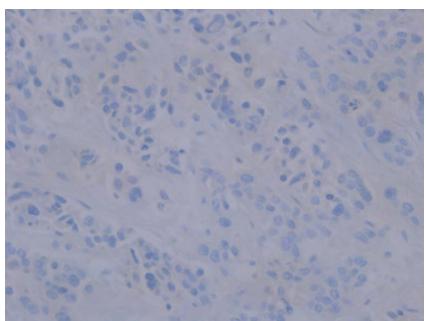


Figura 5C. Ejemplo de metástasis cerebral de carcinoma ductal de mama. La metástasis conserva el perfil inmunofenotípico del primario, con ausencia de expresión de receptores de estrógenos (a), expresión de CK19 (b) y no amplificación del gen Her2 mediante SISH (c). (20x)

En un intento de caracterizar los cambios biológicos de la enfermedad a lo largo de su evolución con mayor profundidad, Cejalvo et al han comparado los subtipos intrínsecos de CM de los tumores primarios y sus metástasis en más de 120 pacientes. La tasa de conversión era del 23.1% en tumores HER2 enriquecidos, 30% en luminales B, 55.3% en tumores luminales A y 0% en los basales. Las metástasis están enriquecidas en genes relacionados con la proliferación y la migración celular. Los autores concluyen que si bien los subtipos intrínsecos se mantienen mayoritariamente a lo largo de la evolución de la enfermedad, los CM luminal/HER2-negativo adquieren perfiles de luminal B o HER2-enriquecidos posiblemente como reflejo de la evolución tumoral y adquisición de homono-independencia (30).

Como explicación a las discordancias detectadas entre el tumor primario y sus metástasis

se plantean dos alternativas fundamentales, o bien la falta de reproductibilidad entre las técnicas empleadas o bien una verdadera heterogeneidad tumoral reflejo de la evolución clonal de la enfermedad (consecuencia de las presiones selectivas del tratamiento utilizado que dan lugar a nuevos subclones o de la presencia de subclones minoritarios en tumor primario que lideran el crecimiento tumoral en momentos más tardíos de la evolución de la enfermedad).

Una de las limitaciones para la confirmación histológica de las recaídas es que normalmente el procedimiento de obtención de la muestra tiene lugar mediante una biopsia percutánea guiada por imagen que en algunas localizaciones puede no resultar segura para la paciente. En su planteamiento hay que tener en consideración la posibilidad de complicaciones como el sangrado, infección o perforación, dentro del contexto de cada paciente concreta (24). Otra cuestión a tener en cuenta es el rendimiento diagnóstico, así si bien las lesiones óseas son las más frecuentes en CM su rendimiento está en torno al 36% (probablemente por artefactos relacionados con la decalcificación de la muestra) frente a otras localizaciones que alcanzan hasta más del 95%, el análisis de líquidos como derrame pleural o ascitis también tiene un rendimiento más limitado (31). Hoy en día estos procedimientos cada vez se llevan a cabo con mayor frecuencia, en el contexto de protocolos de investigación, pero también en la práctica asistencial. Entre el criterio para la selección de la ubicación a biopsiar hay que tener en cuenta las primeras recaídas como prioridad, así como las lesiones que demuestren progresión que sugieren una potencial resistencia al tratamiento empleado (24).

La necesidad de realizar biopsias repetidas que son invasivas y costosas, junto con los avances técnicos en biología molecular nos presentan ante nosotros la posibilidad de proceder al seguimiento mediante biopsia líquida. En este campo en CM se están realizando intensos esfuerzos (ver revisión en M1U4 de CM) tanto en el recuento de CTCs como en su caracterización, y el estudio de ctDNA, mRNA o exosomas, logrando avances relevantes que perfilan la biopsia líquida como herramienta de especial interés sin duda en investigación pero previsiblemente también con una próxima aplicación clínica (32-35).

Objetivos del tratamiento del CMM y conceptos a tener en cuenta en el planteamiento terapéutico de la enfermedad avanzada

Los principales objetivos del tratamiento del CM metastásico son prolongar la supervivencia, lograr el alivio sintomático y mantener la calidad de vida considerando la toxicidad del tratamiento empleado. Existe un debate sobre cual es la medida óptima de la eficacia terapéutica en CM, la SG es el estándar para la comparación de diferentes terapias pero el hecho de que precise largos seguimientos y de que su valor pueda estar influenciado por los efectos de las terapias ulteriores a lo largo de toda la evolución de la enfermedad hace que se hayan utilizado objetivos como la SLP, el tiempo a la progresión tumoral o la tasa de respuestas como subrogados de la SG, sin haber demostrado su verdadero valor en este sentido (36-39). En la tabla 1 se recogen algunas de las ventajas

e inconvenientes de los principales objetivos utilizados tanto en ensayos clínicos como en la práctica diaria para evaluar el beneficio de un tratamiento concreto.

Objetivo	Definición	Pros	Contras
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la asignación al azar de un tratamiento hasta la muerte por cualquier causa	Clínicamente relevante Medida universal del beneficio clínico de medición precisa	Precisa cohorte control Afectada por el cruceamiento y líneas subsiguientes Precisa seguimiento prolongado y gran tamaño muestral Incluye muertes no debidas al CM
Supervivencia libre progresión (SLP)	Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el paciente se mantiene sin progresión de la enfermedad	No se altera por las terapias posteriores Objetivo que precisa menor tamaño muestral y seguimiento que la SG	Sujeto al sesgo del investigador y de evaluación Precisa cohorte control Validación incompleta como subrogado de SG
Tasa respuesta	Porcentaje de pacientes con reducción/desaparición del tumor después de un tratamiento	Estandarizado y aplicable a múltiples estudios Objetivo precoz que precisa menor tamaño muestral	Imprecisión de la medida Difícil de medir en algunas afectaciones (pleural o peritoneal) Correlación con beneficio variable No mide la duración del beneficio
Calidad de vida (QoL)	Concepto que incluye el funcionamiento físico, emocional, social y cognitivo además de los síntomas debidos a la enfermedad	Indica beneficio directo en las pacientes Algunos instrumentos específicos (EORTC QLQ-BR23 y FACT-B)	Concepto multidimensional Complejo análisis e interpretación de los PROMs Falta de estandarización de los PROMs

Tabla 1. Principales características de los objetivos evaluados en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, ventajas y limitaciones, asado en (40, 41). PROMs: medidas de resultados comunicados por las pacientes.

En el proceso de toma de decisiones que implica el planteamiento terapéutico de una paciente con CM metastásico, es preciso tener en cuenta múltiples aspectos que dependen del propio tumor y la extensión de este, de la paciente a tratar, del contexto social que nos rodea, así como de las características de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles (ver figura 4). La consideración de cada uno de estos factores es fundamental para poder diseñar la mejor estrategia terapéutica adaptada a cada paciente con CM avanzado (39).

Contexto Social: disponibilidad de investigación clínica, guías vigentes, financiación, soporte social

Paciente: edad, estado menopausico, comorbilidades, PS, expectativas y preferencias, toxicidades a tratamiento previo, adherencia y cumplimiento

Enfermedad: localización metastásica, carga tumoral, síntomas/necesidad respuesta rápida, HT previa, ILE en adyuvancia, respuesta a HT/QT previa, duración respuesta terapia previa

Tumor: subtipo histológico, expresión RH, amp HER2, subtipo intrínseco, biomarcadores predictivos*

Agente: mecanismo de acción, toxicidades esperadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad, costo, vía de administración

Figura 4. Factores a tener en cuenta en el proceso de toma de decisiones y planteamiento terapéutico de una paciente con CM avanzado, basado en Reinert et al (42).

Dentro de las recomendaciones generales para el manejo de las pacientes con CM metastásico la aproximación multidisciplinaria al tratamiento es clave, dentro de ella se recomienda ofrecer el soporte psicosocial y cuidados sintomáticos adecuados de manera personalizada. En cuanto a la participación de los pacientes en el proceso de toma de decisiones, se insiste en la necesidad de informar con claridad y abiertamente sobre las opciones disponibles en cada momento y sobre lo que se espera de ellas para optimizar el cuidado de las pacientes con CM avanzado (14).

En el planteamiento del tratamiento del CM metastásico hay algunos conceptos señalados por las guías que deben tenerse en cuenta y que serán empleados en los capítulos dedicados a la terapia en CM avanzado por subgrupos:

Enfermedad oligometastásica

Se define por el consenso ABC 4 (14) como la enfermedad metastásica de bajo volumen limitada en el número y localización de las lesiones metastásicas (hasta 5 y no necesariamente en el mismo órgano), las pacientes son potencialmente candidatas para terapia local con el objetivo de lograr un estado de remisión completa.

Crisis visceral

Se define de acuerdo al consenso ABC4 (14) como una grave disfunción orgánica evidenciada a través de los signos y síntomas, datos de laboratorio y rápida progresión de la enfermedad. No se trata de la mera presencia de metástasis viscerales sino que implica un compromiso visceral importante que supone la indicación clínica de una terapia particularmente eficaz puesto que probablemente no haya otra alternativa terapéutica a la progresión.

Enfermedad agresiva

La identificación de estos pacientes es importante para proceder a un adecuado tratamiento de los mismos, así SEOM ha publicado recientemente una aproximación a la definición de esta situación en pacientes con CM HER2-negativo (43). Se han definido como factores relevantes a tener en cuenta: la alta carga tumoral, el intervalo libre de enfermedad menor de 12-24 meses tras la cirugía, la progresión durante el tratamiento (neo) adyuvante y el fenotipo triple-negativo de CM. Los objetivos terapéuticos en estas pacientes son por orden de prioridad: el control sintomático, mejorar la calidad de vida, mejorar la supervivencia, aumentar el tiempo a la progresión y la respuesta objetiva. Los conceptos de crisis visceral y carga tumoral alta son diferentes según el grupo de expertos, dado que la alta carga tumoral no siempre es un indicador de enfermedad agresiva, mientras que la crisis visceral casi siempre implica una progresión rápida.

Bibliografía

- 1 Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. 9 de noviembre de 2017;377(19):1836-46.
- 2 Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Reviews Cancer*. agosto de 2005;5(8):591-602.
- 3 Cummings MC, Simpson PT, Reid LE, Jayanthan J, Skerman J, Song S, et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. *J Pathol*. enero de 2014;232(1):23-31.
- 4 Colzani E, Johansson ALV, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British Journal of Cancer*. marzo de 2014;110(5):1378-84.
- 5 Ribelles N, Perez-Villa L, Jerez JM, Pajares B, Vicioso L, Jimenez B, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):R98.
- 6 Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 de noviembre de 2010;363(20):1938-48.
- 7 Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 de julio de 2018;144(7):1347-55.
- 8 Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO*. 10 de julio de 2010;28(20):3271-7.
- 9 Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node–Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *JCO*. 1 de septiembre de 2013;31(25):3083-90.
- 10 Barnadas A, Algara M, Cordoba O, Casas A, Gonzalez M, Marzo M, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clinical and Translational Oncology*. junio de 2018;20(6):687-94.
- 11 Henry NL, Hayes DF. Uses and Abuses of Tumor Markers in the Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary and Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*. 1 de junio de 2006;11(6):541-52.
- 12 Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2015;33(24):2695-704.
- 13 Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*. 2018;212.

- 14** Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol [Internet]. [citado 15 de agosto de 2018].
- 15** Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. Clin Transl Oncol. diciembre de 2015;17(12):946-55.
- 16** Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Madrid: Comuniland; 2015.
- 17** Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 1 de julio de 2010;136(7):1007-22.
- 18** Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Burstein HJ, Carlson RW, Coleman RE, et al. NCCN Task Force Report: PET/CT Scanning in Cancer. :32.
- 19** Cook GJR, Azad GK, Goh V. Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Staging and Response Assessment. J Nucl Med. 1 de febrero de 2016;57(Supplement 1):27S-33S.
- 20** Sugihara T, Koizumi M, Koyama M, Terauchi T, Gomi N, Ito Y, et al. Bone metastases from breast cancer: associations between morphologic CT patterns and glycolytic activity on PET and bone scintigraphy as well as explorative search for influential factors. Ann Nucl Med. 2017;31(10):719-25.
- 21** Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone Imaging in Metastatic Breast Cancer. JCO. 15 de julio de 2004;22(14):2942-53.
- 22** Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu T-K, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. The Lancet Oncology. junio de 2009;10(6):606-14.
- 23** Houssami N, Costelloe CM. Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy. Ann Oncol. 1 de abril de 2012;23(4):834-43.
- 24** Criscitiello C, André F, Thompson AM, De Laurentiis M, Esposito A, Gelao L, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. Breast Cancer Res. 2014;16(2):205.
- 25** Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? J Natl Cancer Inst. 1 de enero de 2010;102(7):456-63.
- 26** Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. enero de 2014;50(2):277-89.
- 27** Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 1 de junio de 2018;110(6):568-80.
- 28** de Dueñas EM, Hernández AL, Zotano ÁG, Carrión RMP, López-Muñiz JJC, Novoa SA, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):507-15.

- 29** Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* Octubre de 2012;38(6):708-14.
- 30** Cejalvo JM, de Dueñas EM, Galván P, García-Recio S, Gasión OB, Paré L, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res.* 1 de mayo de 2017;77(9):2213-21.
- 31** Niikura N, Odisio BC, Tokuda Y, Symmans FW, Hortobagyi GN, Ueno NT. Latest biopsy approach for suspected metastases in patients with breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology.* Diciembre de 2013;10(12):711-9.
- 32** Ramos-Medina R, Moreno F, Lopez-Tarruella S, Del Monte-Millán M, Márquez-Rodas I, Durán E, et al. Review: circulating tumor cells in the practice of breast cancer oncology. *Clin Transl Oncol.* Agosto de 2016;18(8):749-59.
- 33** Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine.* noviembre de 2018;379(18):1754-65.
- 34** Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* septiembre de 2017;14(9):531-48.
- 35** Rossi G, Mu Z, Rademaker AW, Austin LK, Strickland KS, Costa RLB, et al. Cell-Free DNA and Circulating Tumor Cells: Comprehensive Liquid Biopsy Analysis in Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de febrero de 2018;24(3):560-8.
- 36** Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück H-J, et al. Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *JCO.* 20 de abril de 2008;26(12):1987-92.
- 37** Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* febrero de 2006;33(1 Suppl 2):S2-5.
- 38** Chung CT, Carlson RW. Goals and Objectives in the Management of Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist.* 1 de diciembre de 2003;8(6):514-20.
- 39** Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 18 de septiembre de 2014;mdu385.
- 40** Dhani N, Tu D, Sargent DJ, Seymour L, Moore MJ. Alternate Endpoints for Screening Phase II Studies. *Clinical Cancer Research.* 10 de marzo de 2009;15(6):1873-82.
- 41** Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *The Lancet Oncology.* 2015;16(1):e32–e42.
- 42** Reinert T, Barrios CH. Definition of First-Line Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *JCO.* 1 de junio de 2016;34(16):1959-60.
- 43** González A, Lluch A, Aba E, Albanell J, Antón A, Álvarez I, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clinical and Translational Oncology [Internet].* 16 de noviembre de 2016 [citado 3 de diciembre de 2016].

3.2 RECAÍDA LOCORREGIONAL

Objetivos



Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de recaídas locorregionales.



Conocer la importancia de los tratamientos previos a la hora de plantear la estrategia terapéutica.



Conocer los fundamentos del tratamiento local y sistémico de las recaídas.



Conocer su impacto pronóstico.

Introducción y definición

El término recaída locorregional comprende las recidivas en la mama ipsilateral y/o estaciones ganglionares regionales. Las recaídas locales se definen como la reaparición del tumor en el tejido mamario restante o pared torácica, mientras que las recaídas regionales son aquellas que ocurren en los ganglios linfáticos regionales, en general en adenopatías axilares ipsilaterales, adenopatías supraclaviculares, y, con menos frecuencia, infraclaviculares o cadena mamaria interna.

Incidencia de recaídas locorregionales

Con la mejora de los tratamientos del cáncer de mama (CM) y el aumento en el uso de la radioterapia (RT), la incidencia de recaídas locorregionales (RLR) ha ido disminuyendo en las últimas décadas. Además, cambios en las cirugías y manejo de la axila, con un descenso en la realización de linfadenectomías, por ejemplo, está condicionando un cambio en los datos de incidencia, presentación y manejo de las RLR.

En el momento actual, se estima que en pacientes con cirugía conservadora de la mama y radioterapia complementaria, la incidencia de RLR se sitúa entre el 3 y 11% según las distintas series. Entre las pacientes tratadas con mastectomía, alrededor del 5 a 17% van a experimentar una RLR en los 10 años siguientes, fundamentalmente en pared torácica.

Hasta la mitad de las RLR tras una CC se diagnostican en los primeros 5 años, y una recaída precoz, con un intervalo libre de enfermedad (ILE) < 48 m, es un indicador de enfermedad agresiva y mal pronóstico.

Factores de riesgo para RLR

Las RLR varían según el estadio de la enfermedad al diagnóstico, y de los tratamientos adyuvantes recibidos. En general, se consideran factores de riesgo para las RLR:

Omisión de radioterapia adyuvante: La RT es un componente estándar del tratamiento del CM tras una cirugía conservadora (CC) para la mayoría de pacientes con carcinoma de mama invasivo o carcinoma ductal in situ (CDIS). En pacientes con cáncer de mama localizado, la cirugía conservadora permite la extirpación de la enfermedad macroscópica detectada, pero pueden permanecer en la mama pequeños focos microscópicos que, sin tratamiento, pueden llevar a una recaída locorregional y/o a distancia. Es sobre estos focos que la radioterapia ejerce su efecto, con una reducción significativa en las recaídas. En el metanálisis del EBCTCG, la RT tras CC redujo la tasa de recidivas a 10 años de 35% a 19%, siendo esta reducción fundamentalmente a expensas de las locorregionales (25% al 8%). Además, en las pacientes en las que no se administró radioterapia, las RLR fueron más precoces.

La omisión de la RT adyuvante tras una cirugía conservadora es por tanto un factor de riesgo mayor tanto para las RLR como para la mortalidad.

Afectación de márgenes: En el tratamiento del CM es fundamental la obtención de márgenes libres en la cirugía. Muchos estudios han puesto de manifiesto la relación entre los márgenes de la lumpectomía y recidivas locales, duplicándose prácticamente el riesgo entre aquellas pacientes con tumores con márgenes positivos o cercanos. Márgenes amplios más amplios, sin embargo, no han demostrado un control local superior. En el caso de márgenes positivos/cercanos, aunque se ha objetivado que un boost de RT en la cavidad de la lumpectomía puede reducir la incidencia de RLR, esta estrategia no logra compensar el aumento de riesgo por la afectación de los márgenes. Por tanto, la presencia de márgenes afectos en CC debería conllevar una ampliación de márgenes hasta confirmar la negatividad de los mismos.

La obtención de márgenes libres es crucial para el control local del CM. Márgenes positivos o desconocidos deberían conllevar una ampliación de los mismos.

Edad joven al diagnóstico.

Mayor tamaño tumoral.

Alto grado tumoral.

Presencia de invasión linfovascular.

Tumores con perfiles genómicos de alto riesgo: Además de los factores IHQ clásicos, se ha visto que las plataformas genómicas también son indicativas del riesgo de recaída locorregional. Por ejemplo, pacientes con Oncotype de alto riesgo, presentan un mayor riesgo de RLR.

La omisión de la radioterapia y la afectación de márgenes están asociados a un incremento en el riesgo de RLR. Un mayor tamaño tumoral, afectación adenopática y receptores hormonales negativos, se asocian con un mayor riesgo de RLR.

Diagnóstico de una RLR

Las RLR pueden diagnosticarse en la exploración física o en el seguimiento rutinario radiológico. Ante una paciente con sospecha clínica o radiológica de recidiva, deberá realizarse una biopsia. Aunque una punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ayudar a distinguir procesos de cicatrización de una recaída, en general se recomienda la confirmación histológica con aguja gruesa. Esto permite no sólo el diagnóstico de recaída sino también la determinación del estado de los receptores hormonales y de la sobreexpresión del HER2, factores que van a determinar la estrategia terapéutica. Se ha objetivado que en hasta un 15% de pacientes se produce un cambio fenotípico en el tumor.

Es imprescindible una adecuada estadificación de la axila con ecografía y punción de cualquier adenopatías sospechosa. Además, es necesario una estadificación completa para descartar afectación metastásica en el momento de la RLR. En algunas series, se objetivó que hasta un 27% de pacientes tenía afectación metastásica a distancia sincrónica en el momento de detectar la RLR. Se recomienda la realización de una analítica, TC toracoabdominopélvico, y una gammagrafía ósea.

Ante una RLR, es necesaria la confirmación histológica y descartar afectación metastásica a distancia.

Tratamiento de las recaídas locorregionales

Generalidades del tratamiento

El tratamiento agresivo multimodal de las recaídas locorregionales tiene como objetivo un control de la enfermedad a largo plazo para aquellas pacientes que desarrollan una recidiva aislada. Es preciso una evaluación de cada uno de los casos de forma seleccionada por equipos multidisciplinares.

Tratamiento local

El tratamiento local es la base del tratamiento de las RLR, siempre que sea factible, y con el objetivo de la resección completa macroscópica de la recidiva. En la mayoría de los casos, las recaídas locorregionales aisladas son limitadas y operables. En el caso de no haberse recibido RT previa, debe administrarse RT sobre pared torácica y estaciones adenopáticas regionales.

Recaídas tras cirugía conservadora

La incidencia de RLR tras una cirugía conservadora ha ido disminuyendo progresivamente en las últimas décadas gracias a las mejoras en los tratamientos, de un 9,8% en los años 90, a alrededor de un 3,3% en los años 2010. Estas cifras son significativamente mayores

en las pacientes que por una razón u otra no reciben radioterapia complementaria tras una CC.

En general, las RLR tras una CC tienden a ocurrir más tarde que en aquellas tras mastectomía (mediana de tiempo a la RLR de 3-4 años frente a 2-3 años), e incluso pueden ser mucho más tardías en las pacientes que reciben QT u hormonoterapia adyuvante.

Las recaídas tras CC pueden ocurrir en tejido mamario, piel, pared torácica o estaciones ganglionares. Más del 90% de las RLR son invasivas, independientemente de los tratamientos previos recibidos. Por el contrario, sólo la mitad de las recidivas de carcinomas in situ son invasivas.

La mayoría de las RLR se localizan cerca del lecho tumoral, a una distancia de unos 3-5 cm. RLR en distintos cuadrantes, o de distinta histología, pueden corresponder a segundos primarios más que a recaídas, sobre todo si se producen después de un ILE largo. Estos segundos primarios se asocian con un pronóstico más favorable que las RLR.

■ Tratamiento de las RLR tras CC :

En pacientes con recaída tras una cirugía conservadora y radioterapia, la mastectomía es el tratamiento quirúrgico de elección. En general, más del 85% de las RLR tras CC son operables, salvo en el caso de enfermedad metastásica concomitante, afectación local extensa o afectación adenopática irresecable. En el caso de afectación cutánea o recaída inflamatoria se asocian con un peor pronóstico, y en estas pacientes puede estar indicado un tratamiento sistémico neoadyuvante antes del tratamiento locoregional.

La mastectomía en el momento de la RLR se asocia con una tasa de control local de entre el 48-95% según las series. Se ha visto que en el caso de cirugías conservadoras tras recaída local, la tasa de nueva recidiva es significativamente mayor que entre las pacientes con mastectomía.

Aunque la mastectomía es el tratamiento de elección en las recidivas locales tras CC previa, en casos seleccionados puede plantearse repetir una cirugía conservadora, como en el caso de tumores pequeños (< 2 cm) con intervalo libre de enfermedad largo, comorbilidades o negativa de las pacientes a someterse a una mastectomía.

El manejo de la axila dependerá de la cirugía previa realizada sobre el tumor inicial, administración de radioterapia previa, e histología de la recidiva (invasiva/no invasiva), entre otros factores. En pacientes sin linfadenectomía previa, puede plantearse la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y muestreo ganglionar, siempre que no haya evidencia clínica ni radiológica de adenopatías axilares patológicas. Hay estudios que apoyan que repetir una BSGC tras BSGC previa es factible. En el caso

de linfadenectomía previa, no hay un consenso sobre el manejo de la axila. No está indicado la realización de la BSGC, y la mayoría de los cirujanos revisan la axila para resear cualquier adenopatía sospechosa.

En el caso de una RLR tras una cirugía conservadora y radioterapia, la mastectomía es el tratamiento de elección.

Recaídas tras mastectomía

Las recaídas tras mastectomía afectan a la piel, pared torácica y estaciones ganglionares, aunque hasta el 50-70% se localizan en la pared torácica, y en hasta el 30-40% se presentan junto con afectación adenopática. Hasta un tercio de las RLR tras mastectomía se presentarán junto con metástasis a distancia. Las recaídas pueden ser localizadas o difusas, y afectar a piel, tejidos subcutáneos, musculatura de pared torácica o afectación extranodal. Las recaídas locorregionales son raras tras una mastectomía por un CDIS.

Más del 90% de las recaídas ocurren en los 5 primeros años. Los factores de riesgo más importantes en las recaídas postmastectomía son la afectación adenopática (hasta 20% de recaídas axilares en pacientes con 4 adenopatías patológicas o más) y el tamaño del tumor inicial. Se ha visto que la radioterapia tras mastectomía disminuye de forma significativa el riesgo de RLR.

■ Diagnóstico :

La mayoría de las recidivas locales tras mastectomía se diagnostican a la exploración física. La reconstrucción con prótesis o tejido autólogo puede dificultar el diagnóstico de las RLR y no existen datos que demuestren que el cribado mamográfico de una mama reconstruida sea superior al seguimiento con exploración física. Tampoco está establecido el uso rutinario de pruebas de imagen como TC o PET en el seguimiento de pacientes tras mastectomía, aunque pueda diagnosticar recaídas antes de que éstas sean palpables.

Aunque no hay evidencia clara de que las recaídas postmastectomía conlleven un peor pronóstico, presentan afectación adenopática con mayor frecuencia, y se asocian por tanto a un mayor riesgo de enfermedad a distancia y peor supervivencia.

■ Tratamiento :

El rescate local tras una RLR tras mastectomía se guía por la extensión de la recidiva, administración previa de radioterapia, y manejo inicial de la axila. En general, el objetivo es extirpar toda la enfermedad macroscópica. La resección quirúrgica macroscópica es el tratamiento de elección, y se asocia con un mejor control local (21% recidivas locales frente a 60% de aquellos con enfermedad residual macroscópica).

La radioterapia postoperatoria deberá administrarse en todas las pacientes que no recibieron radioterapia previamente, y se podría considerar la reirradiación en casos seleccionados.

Es importante una evaluación minuciosa de la axila. En el caso de afectación axilar, se recomienda linfadenectomía axilar de niveles I y II si no se realizó previamente, o exploración y resección de adenopatías si linfadenectomía previa. No hay consenso sobre el manejo de pacientes sin linfadenectomía previa ni sospecha de afectación axilar clínica en el contexto de una recidiva local tras mastectomía.

En el caso de recidivas en pared torácica irresecables, el tratamiento sistémico es el tratamiento de elección. Se puede intentar un tratamiento con RT, aunque se asocia con un tasa de recidiva de hasta el 60-70%.

RLR adenopáticas

Las RLR adenopáticas son más frecuentes en la axila ipsilateral, y pueden detectarse en la exploración física o en pruebas de imagen. Con frecuencia el diagnóstico se realizará tras la palpación de adenopatías axilares o supraclaviculares, pero pueden presentarse también con dolor, aparición de plexopatía braquial o linfedema, incluso en ausencia de adenopatías palpables. Todo paciente que desarrolle linfedema de nuevo debería ser evaluado para descartar recaída regional.

Las recaídas en adenopatías interpectorales, en cadena mamaria interna, y fosas infraclaviculares son más raras. Las recaídas axilares contralaterales pueden ser consideradas RLR, como consecuencia de drenaje linfático aberrante tras una linfadenectomía axilar completa o BSGC.

El tratamiento de una recidiva regional de un cáncer de mama es la resección de la enfermedad, siempre tras haber descartado afectación metastásica. Pacientes con recaídas axilares aisladas son las más fácilmente resecables y por tanto, las que se asocian con un mejor pronóstico. No existe un manejo estándar de la recidiva axilar aislada, aunque se recomienda la resección quirúrgica siempre que sea posible. En el caso de BSGC previa, se recomienda linfadenectomía axilar de niveles I y II. Si no han recibido radioterapia previa sobre cadenas ganglionares, se recomienda RT. En pacientes con linfadenectomía axilar previa, se debería intentar la resección de la enfermedad, y tratamiento con radioterapia si posible. En el caso de tratamiento previo, no está indicada la reirradiación de forma rutinaria por riesgo de plexopatía braquial.

Recaídas supraclaviculares

Recaídas supraclaviculares se consideran como N3, aunque sigue habiendo debate sobre si estas recaídas deben considerarse como enfermedad diseminada o enfermedad locorregional para la que se justifican tratamientos agresivos con intención curativa. La afectación supraclavicular conlleva un pronóstico desfavorable, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes logrará una supervivencia libre de enfermedad larga tras tratamientos multidisciplinares. Se suele preferir el inicio de tratamiento sistémico, y valorar posteriormente posibilidades de cirugía o radioterapia.

Tratamiento sistémico tras una recaída locorregional

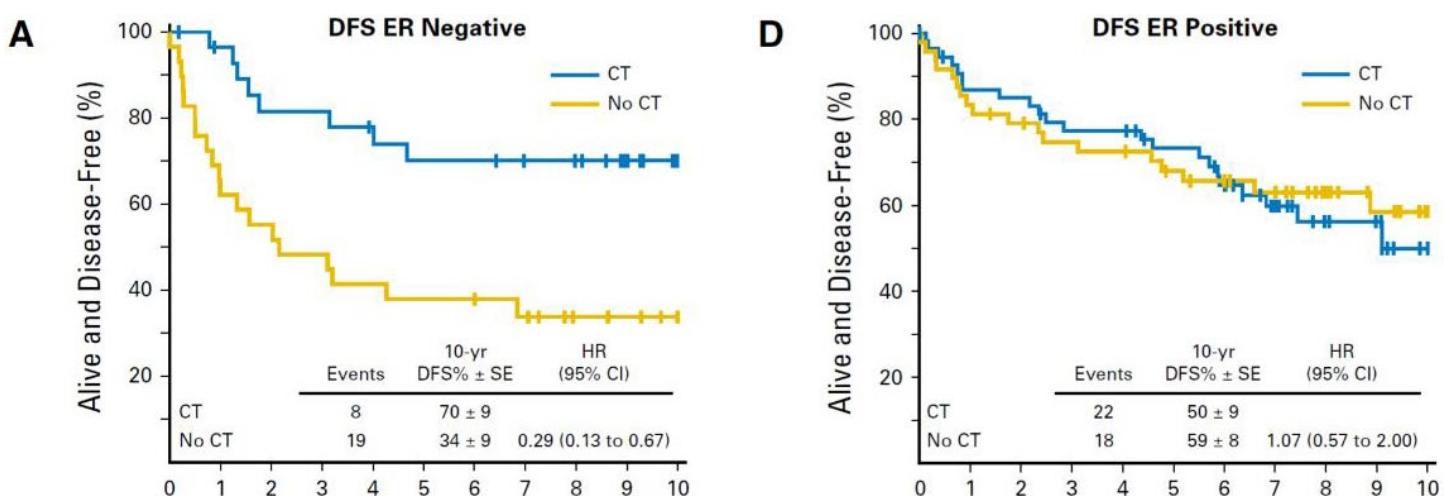
El manejo únicamente local de las RLR se asocia con un alto riesgo de 2^a RLR y recidivas a distancia, con un impacto en supervivencia global.

En el estudio prospectivo CALOR, se evaluó el valor de la quimioterapia adyuvante después de la escisión completa de RLR. Era un estudio abierto, randomizado, en las que las pacientes eran aleatorizadas a recibir QT (régimen a elección del investigador, poliquimioterapia, durante al menos 3 meses) o no QT, estratificando por QT previa, estado de receptores hormonales (RH), sitio de recidiva. Las pacientes con tumores RH-positivos recibían tratamiento endocrino adyuvante, y en el caso de que la recidiva fuera durante el tratamiento hormonal, se sugería un cambio de tratamiento. Se recomendaba la RT en aquellas pacientes con márgenes positivos o que no la hubieran recibido previamente. El objetivo primario era la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

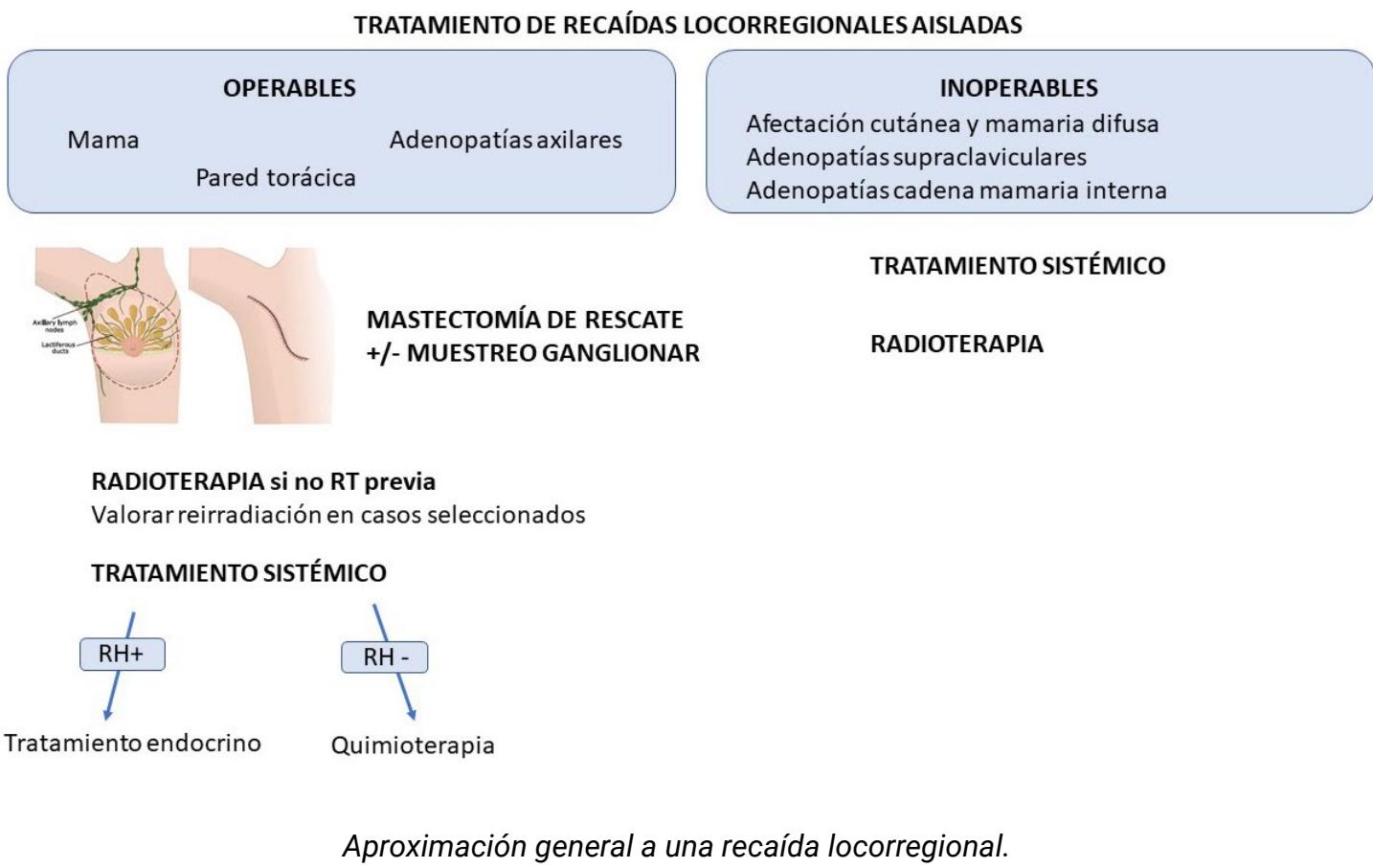
Se incluyeron 162 pacientes, de las cuales 35,8% eran RH-negativas. Entre las pacientes incluidas, alrededor del 85-90% de las recaídas fueron en la mama o lecho de mastectomía, y sólo el 10-16% en las adenopatías locorregionales. El intervalo hasta la recaída locorregional fue de 3,6 años en la cohorte de RH-, frente a 6,8 años en la de RH-positivos.

Con una mediana de seguimiento de 9 años, la administración de QT incrementó la SLE de manera significativa entre las pacientes RH-negativas, con una SLE a 10 años del 70% en aquellas que recibieron QT frente al 34% de aquellas sin QT (HR=0,29). Por el contrario, no se evidenció beneficio de la QT en aquellas pacientes RH-positivas, con una SLE a 10 años fue del 50% y 59% para aquellas con o sin QT respectivamente (no estadísticamente significativo). La SG a 10 años para las pacientes RH-negativas fue del 73% frente al 53% según si habían recibido QT o no (HR=0,49), y del 76% y 66% respectivamente para aquellas pacientes RH-positivas.

Por tanto, este estudio concluye que el tratamiento con quimioterapia aporta beneficios significativos en pacientes con tumores RH-negativos, mientras que no se objetiva este beneficio en pacientes RH-positivos.

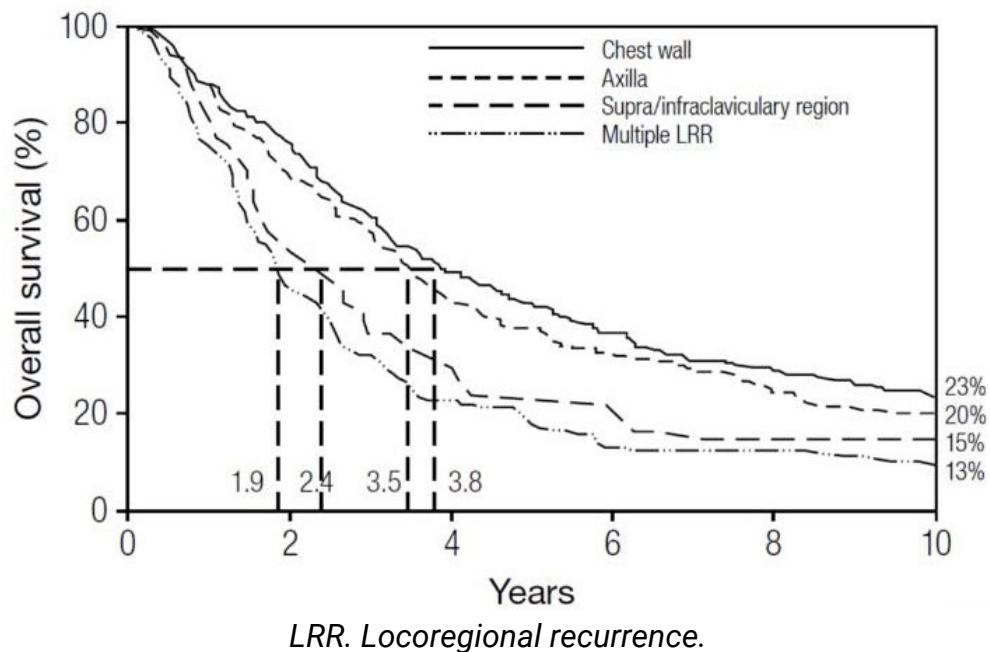


El estudio CALOR evidencia un beneficio del tratamiento con QT adyuvante tras una recaída locorregional en pacientes RH-negativas. Por el contrario, no se objetiva beneficio con la QT adyuvante entre las pacientes RH-positivas.



Pronóstico de las recaídas locorregionales

Las recaídas locorregionales se asocian con un alto riesgo de desarrollar metástasis a distancia, y por tanto, con un pronóstico desfavorable. En el estudio CALOR, se evidenció que un 23% de pacientes desarrollaron una recidiva a distancia tras la RLR, con una mediana de tiempo de 1,1 años. Uno de los factores pronósticos más relevantes en las RLR es el intervalo hasta la RLR (< 2 años tras el diagnóstico frente a > 2 años), con un pronóstico desfavorable para aquellas pacientes con recaída precoz. Además, el lugar de la recaída y extensión de la misma también se acompaña de un valor pronóstico claro, siendo más favorable para las recaídas localizadas en la mama. Entre las recaídas adenopáticas, las no-axilares son las que llevan un peor pronóstico. Se ha objetivado que las diferencias en SG a 5 años tras una RLR podrían variar de alrededor de 76,6% para recaídas mamarias ipsilaterales, frente a un 34,9% de recaída a otro nivel. Entre aquellas pacientes con recaída precoz, la SG a 5 años podría disminuir hasta el 19,5% en ciertos estudios.



Otros factores asociados con una peor SG en las recaídas locorregionales son el tamaño tumoral, afectación adenopática inicial, invasión extracapsular, afectación infra/supraclavicular, y la recaída local y regional combinada.

Un intervalo corto a la recidiva, < 2 años, es un factor adverso clave en las RLR.

Las recidivas regionales, adenopáticas o en pared torácica, conllevan un peor pronóstico que las recaídas mamarias.

Pronóstico de las 2^a recaídas locorregionales

A pesar de tratamientos radicales, un porcentaje significativo de pacientes va a presentar una segunda recaída locorregional. En el estudio CALOR, un 9% de las pacientes incluidas presentaron una segunda RLR como primer sitio de recaída tras el tratamiento (12% y 7% entre pacientes con y sin QT respectivamente). Las segundas recaídas fueron en general precoces, con una mediana de tiempo desde la cirugía de 1,6 años. Estas segundas recidivas se asociaron con un mal pronóstico, similar al de las recidivas metastásicas (con una mediana de seguimiento de 3,7 años, 47% y 51% de mortalidad para las pacientes con RLR y a distancia respectivamente).

Las segundas recaídas locorregionales conllevan mal pronóstico, similar al de la enfermedad metastásica.

Bibliografía

- 1 Cardoso F. (2017). Breast cancer essentials for clinicians. ESMO Press.
- 2 Aebi S. (2014). Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol, 15:156-63.
- 3 Wapnir I. (2018). Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. J Clin Oncol, 36:1073-1079.
- 4 Wapnir I. (2019). Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. Oncology (Willinston Park), 33:19-25.
- 5 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Lancet Oncol, 378:1707-16.
- 6 Wapnir I. (2006). Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol, 24:2028-37.
- 7 Anderson S. (2009). Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol, 27:2466-2473.
- 8 Wapnir I. (2017). Poor Prognosis after Second Locoregional Recurrences in the CALOR Trial. Ann Surg Oncol, 24:398-406.
- 9 Breast Cancer NCCN Guidelines Version 1.2019.

3.3.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTI-TUMORAL. Estrategias de tratamiento de la enfermedad luminal diseminada

Objetivos

Conocer la heterogeneidad del cáncer de mama.

Definición de menopausia.

Tratamiento inicial del cáncer de mama metástasico luminal.

Definición de crisis visceral.

Valor de la anulación de la función ovárica en premenopausicas.

Conceptos de resistencia hormonal primaria y secundaria.

Revertir la resistencia a la terapia endocrina.

Estrategias dirigidas al ciclo y supervivencia celular.

Estrategias dirigidas a las rutas de señalización intracelular.

Valor pronóstico y predictivo de las mutaciones del gen que codifica el RE.

Quimioterapia anti-neoplásica paliativa en CMM luminal.

Heterogeneidad del cáncer de mama. Cáncer de mama metástasico luminal

Dentro de la heterogeneidad del cáncer de mama, usamos una clasificación muy sencilla a partir de los datos patológicos asistenciales. De esta manera dividimos la enfermedad en 4 grandes subtipos en función del estado de los receptores hormonales (Receptor de Estrógeno (RE) y Receptor de Progesterona (RP)), expresión del receptor HER2 (o estado de amplificación del gen cerbB2) y del índice de proliferación celular (Ki67). A partir de estas sencillas variables hablamos de una enfermedad más hormonosensible o luminal (que tiene 2 tipos, A y B), una enfermedad HER2+ y un último grupo denominado enfermedad Triple-Negativa debido a la ausencia de expresión de RE, RP y HER2. En poblaciones no seleccionadas con cáncer de mama, aproximadamente el 65% de las pacientes presentan un fenotipo luminal (A o B), es decir son tumores sensibles a la terapia endocrina.

Uno de los retos que tiene la Oncología Médica es el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama en estadio metástasico, o bien en situación de recurrencia local no subsidiaria de tratamiento local potencialmente curativo; para simplificar el texto, vamos a hablar de ambas entidades como Cáncer de Mama Metastásico (CMM).

Hay dos situaciones por las que llegamos a tener un CMM hormonsensible:

CMM “de novo” que es cuando la enfermedad debuta en situación de estadio IV, es decir con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 5-6% de los tumores de mama aparecen así.

CMM con recurrencia sistémica tras una primera etapa de más estadio inicial. A pesar del avance en el diagnóstico precoz y de los tratamientos que aplicamos en estadios iniciales, aproximadamente un 30% de las pacientes en estos estadios van a experimentar una recurrencia local y/o sistémica de su enfermedad.

En estos casos de recidiva de la enfermedad es necesario, en la medida de lo posible, realizar una biopsia de las metástasis. Esta biopsia tiene un doble objetivo, en primer lugar, confirmar el diagnóstico de metástasis de cáncer de mama, y en segundo lugar confirmar el status de los receptores hormonales y HER2, ya que en ocasiones, no existe concordancia entre los resultados inmunohistoquímicos del primario y sus metástasis. Se debe tener precaución en la interpretación de la información obtenida a partir de biopsias óseas, ya que el proceso de descalcificación puede alterar los resultados de expresión de receptores y por lo tanto no ser fiables.

Si bien en la recurrencia local aislada, en muchas ocasiones todavía podemos realizar una aproximación potencialmente curativa, en el caso de la recurrencia sistémica la

estrategia terapéutica es diferente al ser una entidad, por lo general, no curable.

La supervivencia global mediana de las mujeres con CMM es aproximadamente de 40 meses, si bien esta supervivencia tiene una distribución normal, por lo que existe un porcentaje de pacientes con larga supervivencia. Por esta razón, el objetivo del tratamiento del CMM es paliativo, es decir mejorar la supervivencia y la calidad de vida del tratamiento, o en otras palabras, que las pacientes vivan más y mejor.

La mayoría de los CMM luminales se diagnóstican en mujeres postmenopausicas, si bien hay un porcentaje de entre 20-30% de CMM luminales en mujeres pre/perimenopausicas. Como veremos a continuación, el estado menstrual de la paciente en el momento de aparición de CMM RE+ es un punto relevante en el tratamiento.

En este contexto, las guías contemplan la definición de menopausia como:

Edad < 60 años y amenorrea de al menos un año de duración en ausencia de tratamientos tóxicos para la gónada (por ejemplo, quimioterapia o tamoxifeno) o niveles séricos de FSH y estadiol en rango de menopausia.

Edad ≥60 años.

Ooforectomía bilateral.

¿Cuál es el tratamiento inicial más adecuado para CMM luminal? ¿Qué papel tiene la quimioterapia?

Sin lugar a dudas la terapia endocrina es el pilar del tratamiento del CMM hormono-sensible, tanto por su eficacia como por su seguridad. Hay varios estudios, bastante pequeños y extemporáneos, que han comparado la quimioterapia frente a la terapia endocrina como primera línea CMM luminal. El meta-análisis de estos estudios, publicados antes de la era de los inhibidores de las quinasas 4/6 dependientes de ciclinas (CDK4/6-i) demostró que, aunque la quimioterapia se asociaba a una mayor tasa de respuestas objetivas (ORR), ésta no traduce un aumento de la supervivencia y sí se asocia a peor calidad de vida y mayor toxicidad. Más aun, esta tasa de ORR se está incrementando de manera espectacular con la inclusión dentro de los protocolos asistenciales, de los CDK4/6-i, llegando a cifras de respuesta objetiva >50%.

Por esa razón, mientras sea posible siempre es preciso iniciar con terapia endocrina como primera línea de CMM luminal. Únicamente debe contemplarse iniciar con quimioterapia en aquellas situaciones, las menos, en las que hay una situación de crisis visceral, con gran repercusión clínica amenazante para la vida. Incluso, tal como recogemos en las guías actuales, se debe considerar continuar secuencialmente con una segunda o una tercera línea de hormonoterapia paliativa, tras cada progresión

de la línea previa, diferiendo el inicio de quimioterapia paliativa antitumoral cuando el tratamiento endocrino ya no es eficaz.

En este sentido es importante conocer el concepto de crisis visceral. La definición de crisis visceral viene dada por consenso de expertos, como una disfunción orgánica grave, determinada por signos/síntomas y datos metabólicos, así como rápida progresión de la enfermedad. No es sinónimo de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral que lleve a la terapia más eficaz, particularmente porque no haya opción a otra terapia. En muchas de estas situaciones las pacientes quedaban excluidas de los ensayos clínicos con tratamientos endocrinos.

¿Debemos anular la función ovárica de las mujeres premenopausicas con CMM luminal?

Esa respuesta se contestó hace 2 décadas en un estudio que se originó de la base racional que tamoxifeno pudiera producir un estímulo de la función ovárica, y por lo tanto resultar finalmente en un aumento del estradiol sérico. Se confirmó que la combinación de un análogo de LHRH en combinación con tamoxifeno aumentaba la supervivencia respecto al tratamiento en monoterapia de cualquiera de los dos. A partir de este estudio, se concluyó que las mujeres premenopausicas precisaban una anulación funcional del ovario, bien de forma química o bien de forma quirúrgica. La posibilidad de inducir una anulación ovárica con radioterapia, como alternativa a los análogos de LHRH o la ooforectomía, es menos recomendable.

Resistencia hormonal primaria y secundaria

Antes de establecer cuál debe ser el manejo terapéutico más adecuado del CMM luminal, hay que definir el concepto de resistencia o sensibilidad hormonal. Se ha consensuado tener como criterio el tiempo de recaída o progresión de la enfermedad para definir este concepto de resistencia primaria y secundaria.

Resistencia primaria

Resistencia primaria o insensibilidad al tratamiento hormonal. Este concepto engloba tanto la recurrencia antes de los dos primeros años de la hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama inicial, como la progresión de la enfermedad antes de los 6 primeros meses de la primera línea endocrina para CMM luminal.

Resistencia adquirida o secundaria

En este caso la recaída después de haber transcurrido más de dos años del inicio del tratamiento hormonal adyuvante pero antes de un año del fin de la adyuvancia, o la progresión se produce después de los 6 meses del inicio del tratamiento hormonal para la enfermedad metastásica, los expertos consideran que hay una resistencia adquirida o secundaria.

Punto de partida del tratamiento sistémico del CMM luminal

El RE y su ligando, el estradiol, juegan un papel crítico en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por lo cual, la primera aproximación para el tratamiento de la enfermedad es muy sencilla:

O bien evitamos la síntesis de estradiol, que en el caso de las mujeres premenopáusicas lo conseguimos con análogos de LHRH y en mujeres menopáusicas se realiza con inhibidores de la aromatasa.

O bien nos dirigimos directamente al RE interfiriendo su actividad transcripcional. Esta acción la conseguimos con tamoxifeno y también con fulvestrant. Además fulvestrant consigue interferir la actividad transcripcional y la degradación del receptor.

Una vez que se establecieron los primeros fármacos que podían prevenir la proliferación y el crecimiento de la enfermedad, se realizaron estudios para comparar frente a frente tamoxifeno con los inhibidores de la aromatasa. Aunque estos estudios no tenían la potencia estadística para encontrar diferencias en supervivencia global, y de hecho no la encontraron, sí demostraron una mejoría de un 50% en la supervivencia libre de progresión (SLP), aproximadamente de 6 a 9 meses. A partir de estos estudios se estableció que los inhibidores de la aromatasa no esteroideos (NSAI) eran superiores a tamoxifeno, en la primera línea de la enfermedad avanzada.

Paralelamente se vinieron a posicionar en segunda línea de la terapia endocrina los inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestano) y fulvestrant. El desarrollo de fulvestrant se retrasó porque inicialmente la dosis de desarrollo (250 mg/im cada 28d) era subóptima. Fue necesario realizar un estudio (CONFIRM) para establecer que fulvestrant 500 mg/28d es la dosis más eficaz para el control de la enfermedad, y para sugerir que fulvestrant 500 probablemente sea la mejor droga endocrina para combinar con las nuevas terapias biológicas.

Finalmente quedaba por responder si fulvestrant pudiera tener algún papel en la primera línea de la enfermedad avanzada. En ese sentido, un estudio fase III, ensayo FALCON donde se enfrentaron para la primera línea fulvestrant con anastrozol, nos arrojó tres conclusiones importantes:

Fulvestrant 500 es superior a anastrozol en la primera línea de la enfermedad avanzada, en lo que se refiere a SLP. Este aumento de la SLP fue, aproximadamente, de 13 vs 16 meses, con una reducción del evento menor de la esperada por los autores, y sin un impacto real en la ORR ni en el beneficio clínico (CBR).

En el estudio por subgrupos, se pudo observar que en las pacientes con metástasis viscerales no había diferencia entre fulvestrant y NSAI. Sin embargo, en las pacientes sin metástasis viscerales (enfermedad ósea y/o partes blandas) fulvestrant se comportó bastante mejor, con una SLP cercana a los dos años. Esta observación ha abierto el debate si las pacientes con CMM luminal, "de novo" y con enfermedad solo ósea pudieran ir bien con una monoterapia de fulvestrant, en vez de buscar combinaciones de terapias endocrinas con otras drogas.

La tercera conclusión de FALCON fue observar que la rama control con NSAI obtenía una SLP de 13 meses, muy superior a los 9 meses de los estudios pivotales. Hemos llegado a la conclusión que la diferencia de esta SLP se debe a que en los estudios de registro de NSAI en 2003 se incluyeron los tumores "Luminal B/HER2 +". Estos tumores "triple positivo" deben de tratarse con terapias específicas antiHER2 y han quedado excluidos, de forma asistencial, de los tratamientos endocrinos asistenciales de primer línea.

Una última idea, antes de continuar con los tratamientos que buscan revertir la resistencia del tratamiento endocrino, es la idea de combinar NSAI + fulvestrant. Los estudios que han investigado esta aproximación han arrojado resultados equívocos, e incluso contradictorios.

Evitar y revertir la resistencia a la terapia endocrina

El RE y su ligando juegan un papel crítico en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Tal como hemos descrito existen varias modalidades de terapia endocrina en función de su mecanismo de acción para pacientes con RE positivos:

Inhibiendo la producción del ligando: por ejemplo los análogos de LHRH en premenopausicas o los Inhibidores de la Aromatasa en postmenopausicas.

Inhibiendo la unión al ligando y por lo tanto interfiriendo su actividad transcripcional, como los moduladores selectivos de RE: Tamoxifeno.

Interfiriendo la actividad transcripcional e induciendo la degradación del receptor, como los degradadores selectivos del RE (SERD): fulvestrant.

Sin embargo, a pesar de los beneficios de las terapias endocrinas, son comunes los fenómenos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos, y aproximadamente al año de iniciar estos tratamientos la mayor paciente de las pacientes experimentan una progresión de su enfermedad que les puede comprometer su vida.

Existen varias estrategias para intentar prevenir o revertir los mecanismos de resistencia de las terapias endocrinas, gracias al mayor entendimiento de estos mecanismos de resistencia primaria o adquirida.

Actuando en las rutas del ciclo y supervivencia celular.

Interfiriendo las rutas de señalización intracelular (Pi3K-mTOR, HER2, FGFR, IGF-R).

Identificando el papel pronóstico y predictivo de las mutaciones del gen que codifica al receptor estrogénico (ESR1).

Estrategias dirigidas al ciclo y supervivencia celular

Una de las formas de revertir la resistencia endocrina es interferir las rutas de ciclo celular y supervivencia celular. La ciclina D1 y las quinasas dependientes de ciclinas (CDK 4/6) son proteínas con una función biológica muy relevante en el control del ciclo celular.

Estradiol estimula la expresión de la ciclina D1 y facilita la activación de las CDK4/6. Esta activación va a facilitar la progresión celular mediante la fosforilización e inactivación de Retinoblastoma (Rb). Su inactivación permite la progresión del ciclo celular a través de la liberación del factor E2F y la transcripción génica. Se progresó de fase G1 a fase de síntesis de DNA, promoviendo la proliferación y división celular. Se han buscado inhibidores de CDK4-6 para restaurar la actividad Rb, con lo que se rehabilitan los frenos de la progresión celular. La primera prueba de concepto se vio como de forma preclínica, en cultivos celulares, los inhibidores de CDK4-6 inhibían casi exclusivamente los tumores luminales RE+. Además, estos mismos modelos mostraban mayor actividad antitumoral cuando se dan de manera combinada con inhibidores de la aromatasa no esteroideos.

Se han desarrollado 3 inhibidores de las CDK4-6: palbociclib, ribociclib y abemaciclib; la estructura de palbociclib y ribociclib es muy parecida, así como su toxicidad; abemaciclib inhibe principalmente la CDK-4, y presenta otro perfil de toxicidad.

Hasta la fecha se han realizado 5 ensayos clínicos con inhibidores de CDK4/6 en primera línea de cáncer de mama metastásico con RE+. Tres ensayos han sido en mujeres postmenopausicas, con letrozol en combinación tanto con palbociclib, ribociclib o abemaciclib. Uno de ellos ha sido en población de mujeres pre/perimenopausicas, con terapia endocrina (junto con análogos de LHRH) y ribociclib (de hecho es el primer estudio clínico con terapia endocrina de primera línea en estas pacientes desde el año

2000, estudio MONALEESA-7). Finalmente un quinto estudio se ha realizado en primera línea en combinación con fulvestrant, junto con ribociclib en mujeres postmenopausicas con cáncer de mama metastásico.

Estos estudios han demostrado un beneficio consistente y clínicamente manejable de la supervivencia libre de enfermedad, junto con una mejoría de las tasas de respuestas objetivas, y el beneficio clínico. Todavía no tenemos datos de supervivencia global, si bien estos estudios no están potenciados para poder buscar diferencias en sobrevida. Adicionalmente estos estudios han demostrado mejorar la calidad de vida de las pacientes con un perfil de seguridad óptimo. Gracias a estos estudios, los inhibidores de CDK4/6 se han implementado en nuestra práctica clínica asistencial.

Además de la primera línea, estos fármacos han demostrado ser eficaces y seguros como segunda línea de las pacientes que han presentado una progresión de su enfermedad tras un primer tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, recibido éste bien en adyuvancia o en el contexto de cáncer de mama metastásico.

De nuevo, los inhibidores de CDK4/6 en combinación con fulvestrant en pacientes previamente expuestos a una terapia endocrina previa, consigue mejorar la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuestas objetivas, el beneficio clínico, mientras que mantienen una aceptable calidad de vida de la paciente.

Los puntos débiles de esta clase de fármacos, hasta la fecha, es que no han podido demostrar un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global de las pacientes. Es cierto que hace falta seguimiento para documentar este extremo, sin embargo los estudios principales carecían de la potencia estadística suficiente como para encontrar diferencias en la supervivencia global. Adicionalmente un punto débil del desarrollo de los inhibidores de CDK4/6 es que carecemos de un biomarcador inequívoco que pudiera identificar que poblaciones se benefician más de esta clase de fármacos.

En resumen, los inhibidores de las CDK4/6 han demostrado ser eficaces y seguros en cáncer de mama luminal metástasisco, independiente de la sensibilidad o resistencia a la terapia endocrina, del agente en combinación y del estatus menstrual de la paciente.

Interfiriendo las rutas de señalización intracelular

Hay diferentes rutas que pueden favorecer la resistencia a la terapia endocrina (PIK3-akt-mTOR, IGFR, HER2 ... etc.) si bien nos vamos a centrar exclusivamente en la primera al ser el mecanismo más frecuente y uno de los pilares de resistencia a la terapia endocrina.

Sabemos que la ruta de señalización PIK3/AKT/mTOR regula muchos procesos celulares, incluyendo el crecimiento, proliferación, supervivencia, metabolismo y angiogénesis. Las desregulaciones en esta ruta traducen la alteración de la señal intracelular más

importante del cáncer de mama. Estas alteraciones pueden deberse a sobreexpresión del receptor, a mutaciones de PIK3CA o déficit de PTEN.

Cerca del 40% de los casos de los tumores luminales van a presentar estas alteraciones, por lo que es un reconocido mecanismo de resistencia al tratamiento endocrino. Por esta razón se han buscado nuevos fármacos que intenten revertir la resistencia a la terapia endocrina dirigiéndose a mTOR (inhibidores de mTOR, como por ejemplo everolimus) o bien dirigiéndose a subunidad catalítica p110a de PIK3 (inhibidores selectivos de PI3K como por ejemplo alpelisib).

El estudio BOLERO2 fue el primer ensayo clínico en comprobar este concepto. En segunda línea de terapia endocrina tras la progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, añadir everolimus, un inhibidor de mTOR a exemestano resultó en un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (de 4 a 10 meses) frente a exemestano solo, con una reducción del riesgo muy significativa.

Sin embargo, everolimus también se asoció con un incremento en la toxicidad (estomatitis, neumonitis e hiperglucemia, entre otros) que son eventos adversos más propios de una quimioterapia que de una terapia endocrina. Aunque es fácil de manejar, esta toxicidad suele conducir a reducciones y retrasos de la dosis de everolimus.

Una segunda aproximación es el tratamiento con un inhibidor selectivo de la isofoma α de PI3K, como por ejemplo alpelisib. Alpelisib ha demostrado recientemente mejorar de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión (aproximadamente de 5.5 a 11 meses) como segunda línea de terapia endocrina en combinación con fulvestrant en aquellas pacientes con CMM RE+/HER2- con mutación en PIK3CA y que hubieran progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo. En general, la tolerancia a alpelisib es buena. No obstante y de manera similar a everolimus, al interferir el metabolismo celular, alpelisib se ha asociado a hiperglucemia. Adicionalmente se ha descrito diarrea y rash, como eventos secundarios frecuentes con este fármaco.

En cualquier caso, disponemos de un biomarcador (estado de PIK3CA) para identificar qué población de pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con alpelisib. Se han estudiado otros inhibidores de PI3K, si bien no han tenido el éxito clínico del primero.

Identificando el papel pronóstico y predictivo de las mutaciones del gen que codifica al receptor estrogénico (ESR1)

Finalmente, para poder revertir la resistencia al tratamiento endocrino tenemos las mutaciones del gen que codifica el receptor estrogénico ESR1. La activación de mutaciones secundarias de este gen aparecen exclusivamente en el dominio de unión al ligando (estradiol) por lo que el receptor estaría constitutivamente activado, mandando señales de transcripción independientemente del ligando.

Es muy infrecuente encontrar mutaciones ESR1 en el tumor primario. Aparecen casi exclusivamente en pacientes previamente expuestos a los inhibidores de la aromatasa, como una selección clonal de células con mutación ESR1, en una incidencia de alrededor del 30%.

Es una mutación pronóstica y predictiva. Las pacientes con mutaciones ESR1 tienen peor evolución en lo que se refiere a supervivencia global. Además se asocia a no respuesta a otros inhibidores de la aromatasa esteroideos (como por ejemplo exemestano). Sin embargo las mutaciones ESR1 no son predictivas de respuesta o de resistencia a CDK4/6-i. A partir de estas observaciones, en un futuro cercano, la selección de terapias endocrinas se basará en la presencia de mutaciones en ESR1 y/o PIK3CA y/o otros genes DNA circulante tumoral proveniente de sangre periférica (biopsia líquida).

Quimioterapia antineoplásica paliativa en CMM luminal

Respecto al primer punto, la terapia endocrina es el pilar del tratamiento del CMM hormonosensible, tanto por su eficacia como por su seguridad. Únicamente debe considerarse la quimioterapia como tratamiento inicial en caso de pacientes con crisis visceral ya que estos pacientes no fueron incluidos en los estudios de hormonoterapia de primera línea. En general, se recomiendan tratamientos endocrinos secuenciales siempre que haya evidencia de beneficio. Una vez que se documente que el tumor es resistente a las terapias endocrinas y que no podemos revertir estas resistencias, quedaría contemplada la quimioterapia antineoplásica.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad del cáncer de mama, no hay un consenso universalmente aceptado de un determinado agente citotóxico en monoterapia como primera línea tras la hormonoterapia para todas las pacientes con CMM RE+/HER2 negativo. Una vez acabado agotado el tratamiento endocrino, un algoritmo válido para seleccionar un tratamiento se basa en las características clínicas de la progresión actual, es decir:

Si la progresión es indolente y de lento crecimiento el objetivo es supervivencia libre de progresión y minimizar la toxicidad, utilizando por ejemplo capecitabina, entre otros. Escoger uno citotóxico u otro depende de la toxicidad diferencial individual y la morbilidad del paciente.

Si es rápida la progresión el objetivo es aumentar la tasa de respuesta objetiva y mejorar los síntomas por lo que deberíamos de utilizar un taxano.

Bibliografía

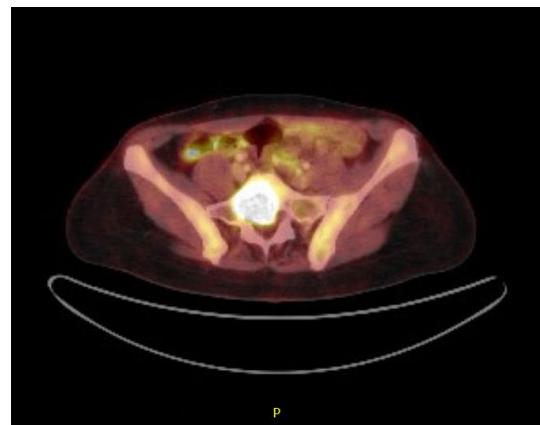
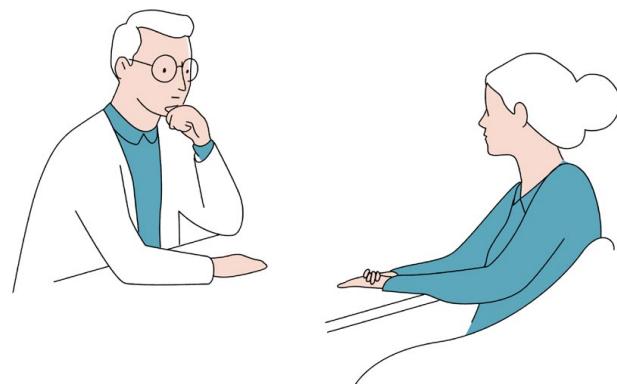
- 1 Aksoy S, Dizdar O, Altundag K. Definition of postmenopausal status, age of the breast cancer patients and the outcome of aromatase inhibitors treatment. *Breast*. 17. Netherlands2008. p. 433-5.
- 2 André F, Ciruelos EM, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. LBA3_PRApelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Results of the phase III SOLAR-1 trial. *Annals of Oncology*. 2018;29 (suppl_8):mdy424.010-mdy424.010.
- 3 Angus L, Beije N, Jager A, Martens JW, Sleijfer S. ESR1 mutations: Moving towards guiding treatment decision-making in metastatic breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:33-40.
- 4 Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
- 5 Baselga J, Dent SF, Cortés J, Im Y-H, Diéras V, Harbeck N, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18_suppl):LBA1006-LBA.
- 6 Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:137-47.
- 7 Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;28(12):3111.
- 8 Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
- 9 Gavila J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Munoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):946-55.
- 10 Gligorov J, Lotz JP. Optimal treatment strategies in postmenopausal women with hormone-receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112 Suppl 1:53-66.
- 11 Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
- 12 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.

- 13** 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;19(2):343-53.
- 14** Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
- 15** Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2357-62.
- 16** Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-103.
- 17** Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
- 18** Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2431-42.
- 19** Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15.
- 20** Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-19.
- 21** Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD002747.

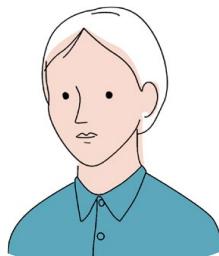
CASO CLÍNICO 8

Mujer de 39 años, premenopausica. Presentó un cáncer de mama estadio IIB, cT2cN1M0, RE+/HER2-, ki67 15%.

Recibió quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, cirugía oncológica (yT1c yN0 (0/22) G2, RE 7, RP 4 Ki67 30%, cerB2 (-) RCB (Symmans): II (1,6). Radioterapia locoregional, tamoxifeno x 5años (goserlina los dos primeros años).



A los 16 meses de fin de adyuvancia presenta progresión ósea poliostótica como muestra la imagen de la PET/TAC.



Nombre	María
Edad	39 años
Antecedentes	Nuligesta. Premenopausica al diagnóstico (33 años). BRCA (-).
	Presentó un cáncer de mama estadio IIB, cT2cN1M0, RE+/HER2-, ki67 15%.
	Recibió quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos, cirugía oncológica (yT1c yN0 (0/22) G2, RE 7, RP 4 Ki67 30%, cerB2 (-) RCB (Symmans): II (1,6).
	Radioterapia locoregional, tamoxifeno x 5años (goserlina los dos primeros años).
Motivos de consulta	A los 16 meses de fin de adyuvancia endocrina presenta consulta por dolor sacro de características mecánicas.
	Los marcadores tumorales séricos estaban en el límite alto de la normalidad. El hemograma era normal. La bioquímica sérica mostraba una elevación de la Fosfata Alcalina.
	El PET-TAC demostró progresión ósea poliostótica.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Qué aproximación terapéutica inicial es menos correcta?

- a. Intentar tomar una biopsia incisional para documentar la recidiva y conocer el estado de los receptores en la actualidad.
- b. Valorar una terapia endocrina junto con la anulación de la función ovárica.
- c. Administrar agentes antiresortivos óseos (denosumab o zoledrónico) para prevenir las complicaciones esqueléticas derivadas de las metástasis óseas.
- d. Iniciar una quimioterapia paliativa a la mayor brevedad.



SOLUCIÓN:

La aproximación terapéutica inicial menos correcta sería la d.

JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento endocrino es el pilar terapéutico del cáncer de mama RE+/HER2- debido a su seguridad y su eficacia. Siempre que sea posible es preciso tomar una biopsia de la recurrencia de la enfermedad para conocer el estado de los receptores hormonales, dado que en un porcentaje variable de casos puede haber variado. Finalmente, el tratamiento específico antiresortivo del hueso previene la aparición de complicaciones esqueléticas de las metástasis óseas.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál es el tratamiento más adecuado en esta situación?

- a. Anular la función ovárica, iniciar una terapia endocrina con inhibidor de aromatasa no esteroideo (o incluso fulvestrant) y un inhibidor de CDK4/6.
- b. Quimioterapia antineoplásica.
- c. Fulvestrant en monoterapia.
- d. Reintroducir el tratamiento con tamoxifeno.



SOLUCIÓN:

La opción correcta sería la **a**.

JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento más adecuado es una terapia endocrina. En mujeres premenopáusicas es recomendable anular la función ovárica (con analogos de LHRH o con ooforectomía) y empezar una terapia endocrina. El estudio MONALEESA 7 demostró que, en esta población, la combinación de goserelina, terapia endocrina (por ejemplo NSAI) y ribociclib conseguía mejorar la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetivas y la calidad de vida de las pacientes en esta situación.

CASO CLÍNICO 9

1



Mujer de 58 años que tras una cirugía oncológica por un cáncer lobulillar infiltrante de mama T1N1M0, RE 90%, RP negativo, HER2- y Ki67 5%, recibió quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos, radioterapia y anastrozol.

A los 4 años del tratamiento con anastrozol se documenta una progresión indolente, local y sistémica (metástasis pulmonares), que documentan una recurrencia de cáncer de mama RE+/HER2- con mutación de PI3KCA.



Nombre	María
Edad	58 años
Antecedentes	Sin interés para la enfermedad oncológica. Postmenopáusica.
	Tras una cirugía oncológica por un cáncer lobulillar infiltrante de mama T1N1M0, RE 90%, RP negativo, HER2- y Ki67 5%, recibió quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos, radioterapia y anastrozol.
Motivos de consulta	A los 4 años del tratamiento con anastrozol se documenta una progresión indolente, local y sistémica (metástasis pulmonares), que documentan una recurrencia de cáncer de mama RE+/HER2- con mutación de PI3KCA.

PREGUNTAS DE REFLEXIÓN:

¿Cuál es la aproximación terapéutica inicial menos correcta?

- a. Intentar tomar una biopsia incisional para documentar la recidiva y conocer el estado de los receptores en la actualidad.
- b. Valorar una terapia endocrina paliativa.
- c. Iniciar una quimioterapia paliativa a la mayor brevedad.
- d. Las tres opciones son correctas.



SOLUCIÓN:

La aproximación terapéutica inicial menos correcta sería la **c**.

JUSTIFICACIÓN:

Si bien se podría pensar que la paciente presenta una resistencia a la terapia endocrina, el hecho de que la recurrencia sea indolente hace que el primer tratamiento que haya que plantear, tras la documentación histológica de la recidiva sea un tratamiento endocrino.

¿Cuál es el tratamiento más adecuado en esta situación, suponiendo que todas las opciones son accesibles?

- a. Fulvestrant + CDK4/6-i
- b. Fulvestrant + Alpelisib
- c. Fulvestrant en monoterapia
- d. A + B



SOLUCIÓN:

El tratamiento más adecuado sería la **a + b**.

JUSTIFICACIÓN:

Tanto los iCDK4/6 como los inhibidores de PIK3 en combinación con fulvestrant han demostrado ser más eficaces que fulvestrant solo en aquellas pacientes con cáncer de mama RE+/HER2-/PIK3CA-mut que progresan a NSAI.

(En el momento de la edición de este curso, Alpelisib solo cuenta con la aprobación de la FDA)

3.3.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTI-TUMORAL. Estrategias de tratamiento de la enfermedad HER2+ diseminada

Objetivos



Conocer el mecanismo de acción y resultados de los tratamientos dirigidos frente a HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico.



Conocer el algoritmo del tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

La sobreexpresión de HER2 está presente en un 15-20% de los cánceres de mama asociándose a un comportamiento más agresivo y a un peor pronóstico (1). La investigación realizada durante las últimas décadas ha conducido al desarrollo de terapias dirigidas frente a HER2 y a la aprobación de trastuzumab, pertuzumab, lapatinib y T-DM1 para esta población de pacientes.

Trastuzumab y pertuzumab son anticuerpos monoclonales que se unen a diferentes epítopos de HER2 inhibiendo su dimerización y posterior activación de cascadas intracelulares. Lapatinib es un inhibidor reversible de la tirosina quinasa de HER1 y HER2 con actividad en pacientes que han progresado a tratamiento previo con trastuzumab. T-DM1 es un inmunoconjugado de trastuzumab que permite la liberación intracelular del agente citotóxico emtansina de manera selectiva minimizando la exposición en tejidos sanos (tabla 1).

	Trastuzumab	Lapatinib	Pertuzumab	T-DM1
Clase terapéutica	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor de tirosina-quinasa	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo conjugado
Mecanismo de acción	Inhibición de HER2 y HER3 independiente de ligando. Citotoxicidad dependiente de anticuerpo.	Inhibición dual de HER1 y HER2	Inhibición del dominio de dimerización de HER2	Liberación intracelular del emtansina en células HER2 +
Indicaciones aprobadas en cáncer de mama HER2+	Cáncer de mama precoz Cáncer de mama avanzado	Cáncer de mama avanzado: En combinación con trastuzumab o capecitabina tras progresión a trastuzumab y quimioterapia En combinación con inhibidor de aromatasa en pacientes con RH+ no candidatos a quimioterapia	Cáncer de mama precoz de alto riesgo Cáncer de mama avanzado en primera línea en combinación con trastuzumab y taxanos	Cáncer de mama avanzado tras progresión a trastuzumab y taxanos

Tabla 1. Terapias dirigidas aprobadas en cáncer de mama HER2 positivo.

La utilización de terapias dirigidas a HER2 ha modificado la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo lo que ha llevado triplicar la supervivencia a 5 años alcanzándose hoy en día medianas de supervivencia global por encima de los 50 meses (2).

Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en primera línea

La población a tratamiento de primera línea comprende:

Pacientes metastásicas de novo.

Recurrencia después de 12 meses de haber finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab.

Estudios con trastuzumab

Desde finales de la década de los 90, la combinación de trastuzumab y taxanos (paclitaxel o docetaxel) mostró un beneficio tanto en porcentaje de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a quimioterapia sola lo que llevó a considerarla el tratamiento estándar (3). La combinación de trastuzumab y vinorelbina ha mostrado resultados similares a los alcanzados con los taxanos convirtiéndose en alternativas a los mismos (4). En mujeres postmenopaúsicas con cáncer de mama RH positivo y HER2 positivo, la combinación de inhibidores de aromatasa con trastuzumab ofrece un beneficio en el porcentaje de respuestas y en la supervivencia libre de progresión frente a tratamiento hormonal sólo (5, 6). No obstante, el resultado de esta combinación es inferior al alcanzado con quimioterapia y trastuzumab por lo que sólo se recomienda valorar su utilización en pacientes de bajo riesgo (ausencia de enfermedad visceral, baja carga tumoral).

Sobre esta base se han desarrollado estudios con otras terapias anti-HER2 comparándose frente a trastuzumab o combinándose con el mismo.

Estudios con pertuzumab

El estudio CLEOPATRA es un ensayo fase III randomizado que evaluó la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab y docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 positivo. El objetivo principal del estudio fue demostrar un beneficio en supervivencia libre progresión y como objetivos secundarios evaluar el porcentaje de respuestas, supervivencia global y la seguridad. Se incluyeron 808 pacientes mostrándose un incremento de 6.1 meses (18.5 vs 12.4; HR 0.62, p< 0.001) en la supervivencia libre de progresión y de 15.7 meses en la supervivencia global (56.5 vs 40.8; HR 0.68, p< 0.001) en el grupo de pertuzumab frente al grupo control (7). La administración de pertuzumab se asoció a un incremento en la incidencia de diarrea, mucositis y rash sin observarse un incremento en la toxicidad cardiaca.

Posteriormente, el estudios PERUSE y VELVET han confirmado la actividad de pertuzumab en primera línea de tratamiento en combinación con otros taxanos (paclitaxel y nabpaclitaxel) y con vinorelbina respectivamente (8, 9).

Más recientemente, el estudio PERTAIN evaluó el beneficio de añadir pertuzumab a la combinación de trastuzumab y un inhibidor de aromatasa. Al igual que en el estudio CLEOPATRA el tratamiento con pertuzumab se asoció con un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (18.8 vs 15.8 meses;HR 0.65, p=0.007). El beneficio fue independiente de haber recibido o no quimioterapia de inducción con taxanos (10).

Estos resultados han llevado a considerar el tratamiento con pertuzumab + trastuzumab + taxanos la terapia estándar en primera línea de cáncer de mama HER2 positivo y a valorar su combinación con inhibidores de aromatasa en pacientes con tumores receptores hormonales positivos.

Estudios con T-DM1

En el estudio fase III MARIANNE, 1095 pacientes fueron randomizadas a recibir tratamiento con trastuzumab y taxanos, T-DM1 en monoterapia o T-DM1 en combinación con pertuzumab. La supervivencia libre de progresión alcanzada con T-DM1 tanto en monoterapia como en combinación con pertuzumab fue no inferior al tratamiento trastuzumab y taxano (11). El perfil de toxicidad fue favorable a T-DM1. No obstante, el comparador utilizado en el estudio MARIANNE no es hoy en día el tratamiento estándar lo que limita extraer conclusiones sobre el papel de T-DM1 en primera línea.

Estudios con lapatinib

En primera línea el estudio MA. 31 comparó el tratamiento con trastuzumab y taxanos frente a lapatinib y taxanos. El brazo de la combinación con lapatinib se asoció a un incremento de la toxicidad grado 3/4 y a una peor supervivencia libre de progresión que la combinación con trastuzumab (9 vs 11.2 meses; HR 1.37, p=0.001) por lo que se desaconseja su utilización en primera línea en combinación con taxanos (12).

En pacientes postmenopáusicas con tumores receptores hormonales positivos la combinación de lapatinib con letrozol aumentó tanto el porcentaje de respuestas (48% vs 29%; OR 0.4,p=0.003) como la supervivencia libre de progresión frente a letrozol en monoterapia (8.2 vs 3.0 meses; HR 0.71, p= 0.019) (13). Al igual que ocurre con la combinación de trastuzumab e inhibidores de aromatasa, estos resultados son inferiores a los conseguidos con quimioterapia y trastuzumab por lo que sólo se recomienda valorar su utilización en pacientes de bajo riesgo (ausencia de enfermedad visceral, baja carga tumoral) o con contraindicación para recibir quimioterapia.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en primera línea

La población incluida en estudios de segunda línea comprende:

Pacientes que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab en los 12 meses previos a la recurrencia.

Pacientes que han progresado a un primer tratamiento con trastuzumab para la enfermedad avanzada.

Estudios con trastuzumab

Tras progresión a una primera línea con trastuzumab el estudio GBG 26/BIG 03-05 randomizó a las pacientes a recibir capecitabina sola o asociada a trastuzumab. El brazo de tratamiento con trastuzumab presentó una mejoría en el porcentaje de respuestas (27% vs 48.1%, OD 2.5, p=0.011) y en el tiempo hasta la progresión (5.6 vs 8.2 meses; HR 0.69, p=0.03) (14).

Estudios con pertuzumab

En el estudio PHEREXA se evaluó la actividad de pertuzumab en segunda línea tras progresión previa a trastuzumab y taxanos. La adición de pertuzumab no aumentó la supervivencia libre de progresión al añadirse a un régimen de trastuzumab y capecitabina por lo que no se recomienda su administración más allá de la primera línea de tratamiento (15).

Estudios con T-DM1

El estudio EMILIA evaluó la seguridad y eficacia de T-DM1 comparado con lapatinib y capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo previamente tratados con trastuzumab y taxanos. El tratamiento con T-DM1 demostró una mejoría significativa en el porcentaje de respuestas (43.6% vs 30.8%, p < 0.001), supervivencia libre de progresión (9.6 vs 6.4 meses; HR 0.65, p < 0.001) y en supervivencia global (HR 0.62, p=0.0005). El tratamiento con T-DM1 se asoció con un aumento en la incidencia de hipertransaminasemia y trombopenia mientras que la diarrea, náuseas, vómitos y síndrome mano-pie fueron más frecuentes con lapatinib y capecitabina. En cualquier caso, la frecuencia de efectos adversos grado 3 o 4 fue mayor con lapatinib y capecitabina que con T-DM1 (16). Estos resultados han hecho que T-DM1 sea considerado el tratamiento estándar en segunda línea tras progresión a trastuzumab y taxanos con o sin pertuzumab.

Estudios con lapatinib

La combinación de lapatinib y capecitabina mejoró el tiempo hasta la progresión frente a capecitabina (8.4 vs 4.4 meses; HR 0.34, p< 0.001) en pacientes que habían progresado a un tratamiento previo con antraclinas, taxanos y trastuzumab (17). No obstante, debido a la inferioridad frente al tratamiento con T-DM1 demostrada en el estudio EMILIA, actualmente se considera una opción para tercera y sucesivas líneas de tratamiento.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en tercera y sucesivas líneas

Dado que la sobreexpresión de HER2 persiste y continúa siendo relevante tras la progresión a trastuzumab se han desarrollado estrategias para revertir esta resistencia que incluyen tanto la modificación del régimen de quimioterapia como el cambio en la terapia dirigida.

A pesar de que no existe evidencia procedente de ensayos randomizados que soporten continuar el tratamiento con trastuzumab más allá de la progresión a dos líneas de tratamientos, estudios retrospectivos muestran una mejoría tanto en porcentaje de respuestas como en tiempo hasta la progresión al combinar diferentes quimioterapias con trastuzumab en esta población de pacientes (18-20).

Este beneficio del mantenimiento de trastuzumab más allá de la progresión se observa no sólo asociado a la quimioterapia si no también en combinación con terapias dirigidas como lapatinib. Así, en pacientes muy pretratadas el tratamiento con trastuzumab y lapatinib mostró una mejoría significativa frente a lapatinib en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global (14 vs 9. meses; HR 0.74, p=0.026) (21).

En el estudio TH3RESA se incluyeron pacientes que habían progresado tanto a trastuzumab como a lapatinib y que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento para la enfermedad avanzada. Un total de 602 pacientes fueron randomizadas a recibir T-DM1 vs tratamiento a elección del investigador observándose un beneficio en SLP (6.2 vs 3.3 meses; HR 0.52, p< 0.0001) así como una menor incidencia de eventos adversos grado \geq 3 en las pacientes tratadas con T-DM1 (22). Estos resultados han conducido a recomendar T-DM1 como tratamiento de elección tras 2 líneas de tratamiento en pacientes no expuestas previamente al fármaco.

Tratamiento del cancer de mama metastásico HER 2 positivo en pacientes con metástasis cerebrales

La incidencia de metástasis cerebrales se ha visto incrementada durante los últimos años de manera paralela a la mejoría en la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Uno de los factores que contribuyen a este aumento es la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE) que convierte al sistema nervioso central en un santuario para las células tumorales. La permeabilidad de la BHE disminuye a medida que aumenta el peso molecular del fármaco por lo que trastuzumab, debido a su peso molecular, no puede atravesar la BHE intacta. No obstante, existen múltiples factores como la presencia de metástasis cerebrales, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia que pueden romper la BHE facilitando el acceso de fármacos (23).

A pesar de la permeabilidad limitada de la BHE, la administración de tratamiento frente a HER2 mejora el control sistémico de la enfermedad contribuyendo a la mejoría en la supervivencia global. De este modo, las pacientes tratadas con trastuzumab tienen un tiempo hasta la aparición de metástasis cerebrales más prolongado y mayor supervivencia tras el diagnóstico de metástasis cerebrales que las pacientes no tratadas con trastuzumab (24,25). Existen pocos datos con pertuzumab en pacientes con afectación del SNC dado que las pacientes con metástasis cerebrales fueron excluidas del estudio CLEOPATRA. No obstante, las pacientes tratadas con pertuzumab retrasaron el tiempo hasta la aparición de metástasis cerebrales comparadas con el brazo control (7).

Debido a su menor tamaño, lapatinib potencialmente penetra la BHE. No obstante, la concentración alcanzada en el SNC muestra gran variación interindividual con una concentración media del 10-20% de la alcanzada en lesiones metastásicas periféricas (26). Aunque lapatinib en monoterapia tiene una baja actividad, en combinación con capecitabina alcanza porcentajes de respuestas del 20% tras progresión a radioterapia y del 65.9% en pacientes con metástasis cerebrales no irradiadas (27, 28).

En un análisis exploratorio del estudio EMILIA se observó un porcentaje de progresión en el SNC similar entre T-DM1 y capecitabina. No obstante, el tratamiento con T-DM1 se asoció con una mejoría en la supervivencia global en pacientes con metástasis en el SNC (26.8 vs 12.9 meses, p< 0.008)(16). En base a estos resultados, el algoritmo de tratamiento no debería diferir en las pacientes con afectación del SNC del propuesto para el resto de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

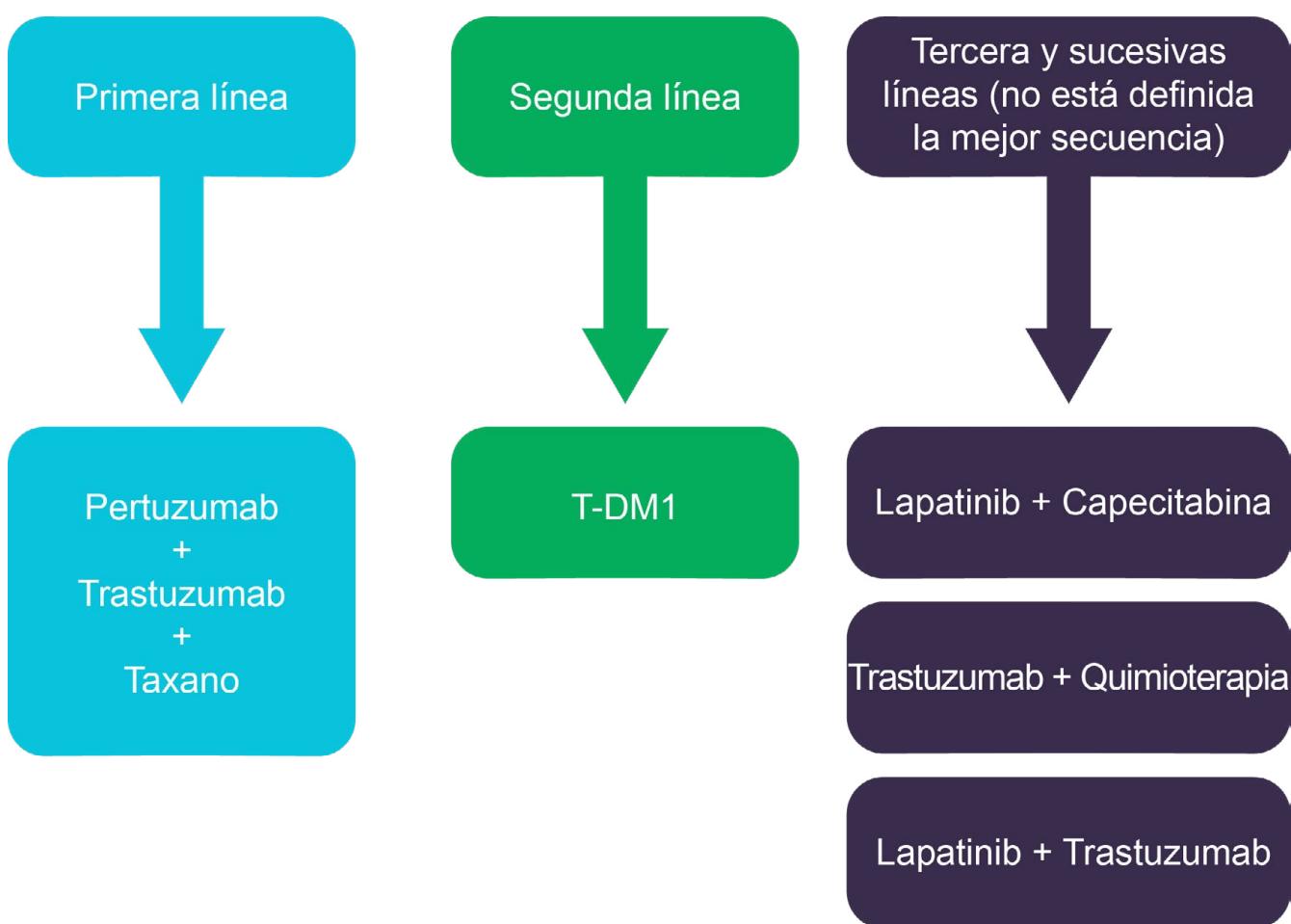


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Mensajes a recordar

En primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se recomienda la combinación de pertuzumab, trastuzumab y taxanos en base a los resultados del estudio CLEOPATRA.

En pacientes que reciben una combinación de quimioterapia y tratamiento frente a HER2, la quimioterapia debería mantenerse durante 4-6 meses o hasta alcanzar la máxima respuesta. Tras finalizar la quimioterapia se debe continuar con la terapia frente a HER2 hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Si una paciente experimenta una recurrencia después de 12 meses de haber finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab se deberían aplicar las recomendaciones de tratamiento de primera línea.

Si una paciente finalizó tratamiento adyuvante con trastuzumab en los 12 meses previos a la recurrencia se deberían aplicar las recomendaciones de tratamiento de segunda línea.

Tras progresión a una primera línea de tratamiento con terapia dirigida frente a HER2 se recomienda mantener tratamiento frente a HER2 en segunda y sucesivas líneas.

Tras progresión a una primera línea de tratamiento con terapia dirigida frente a HER2 el tratamiento de elección es trastuzumab emtansina (T-DM1) en base a los resultados del estudio EMILIA.

Tras progresión a segunda o sucesivas líneas de terapias frente a HER2 el tratamiento de elección es T-DM1 en caso de no haberlo recibido previamente en base a los resultados del estudio TH3RESA.

Las combinaciones de lapatinib con capecitabina, trastuzumab con quimioterapia (capecitabina, vinorelbina) y lapatinib con trastuzumab son alternativas válidas tras progresión a trastuzumab, pertuzumab y T-DM1.

La secuencia de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica cerebral es la misma que para el resto de pacientes a día de hoy.

Bibliografía

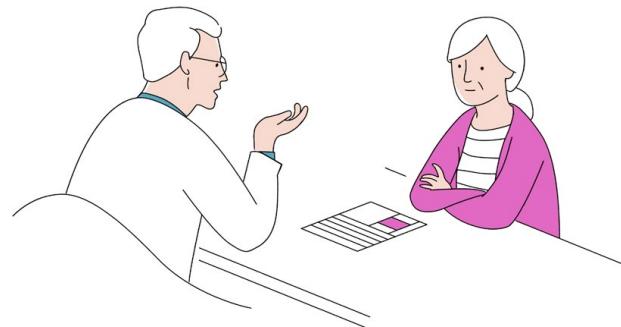
- 1 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177–82.
- 2 Roth J, Bajaj P, Sullivan SD et al. Survival gains from advances in first-line systemic therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer in the U.S., 1995–2015. Abstract 263P, ESMO Congress 2017, Madrid, Spain. In.
- 3 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
- 4 Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):264–71.
- 5 Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529–37.
- 6 Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast Edinb Scotl*. 2012 Feb;21(1):27–33.
- 7 Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglavov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724–34.
- 8 Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res BCR*. 2016 13;18(1):126.
- 9 Bachet TD, Ciruelos E, Peretz-Yablonski T, Puglisi F, Schneeweiss A, Campone M, et al. First-line pertuzumab (P), trastuzumab (H), and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC): Interim safety results (N=704) from PERUSE. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15_suppl):548–548.
- 10 Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2826–35.

- 11** Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y-H, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Jan 10;35(2):141–8.
- 12** Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 May 10;33(14):1574–83.
- 13** Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5538–46.
- 14** von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999–2006.
- 15** Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S-A, Ruiz ACS, Láng I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Sep 10;35(26):3030–8.
- 16** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
- 17** Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733–43.
- 18** Stemmler H-J, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B, Heinemann V. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie.* 2005 Nov;28(11):582–6.
- 19** Bartsch R, Wenzel C, Altorkai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3853–8.
- 20** Waddell T, Kotsori A, Constantinidou A, Yousaf N, Ashley S, Parton M, et al. Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: the Royal Marsden experience. *Br J Cancer.* 2011 May 24;104(11):1675–9.
- 21** Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585–92.

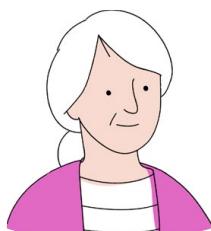
- 22** Krop IE, Kim S-B, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero J-M, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743–54.
- 23** Yuan P, Gao S-L. Management of breast cancer brain metastases: Focus on human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Chronic Dis Transl Med.* 2017 Mar 25;3(1):21–32.
- 24** Park YH, Park MJ, Ji SH, Yi SY, Lim DH, Nam DH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2009 Mar 24;100(6):894–900.
- 25** Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol.* 2016 May;127(3):407–14.
- 26** Taskar KS, Rudraraju V, Mittapalli RK, Samala R, Thorsheim HR, Lockman J, et al. Lapatinib distribution in HER2 overexpressing experimental brain metastases of breast cancer. *Pharm Res.* 2012 Mar;29(3):770–81.
- 27** Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):64–71.
- 28** Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler H-J, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009 Feb 15;15(4):1452–9.

CASO CLÍNICO 10

1



Mujer de 56 años acude a la consulta médica



Nombre	Ángela
Edad	56 años
Antecedentes	Antecedentes de hipotiroidismo subclínico y conización por CIN III hace 15 años. Historia Oncológica Previa: Cáncer infiltrante de mama estadio IIb (pT-2N1M0) RE+ RP-HER23+ tratado mediante tumorectomía y linfadenectomía en 2012. Posteriormente recibió quimioterapia según esquema AC x 4 y Paclitaxel semanal x 12, trastuzumab durante 1 año, radioterapia y tratamiento hormonal con inhibidores de aromatasa.
Motivos de consulta	En enero de 2016 comenzó tos seca y dolor lumbar. Se realizó TC de tórax-abdomen-pelvis que mostró nódulos pulmonares bilaterales, derrame pleural izquierdo leve y múltiples lesiones óseas compatibles con metástasis.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál de las siguientes propuestas de tratamiento para la paciente no es adecuada:

- a.** Plantear la realización de una biopsia para conocer el fenotipo del tumor en la recaída.
- b.** Plantear tratamiento sistémico con Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel.
- c.** Dado que la paciente ha recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos se plantearía tratamiento con lapatinib y capecitabina.
- d.** Plantear tratamiento con denosumab para prevención de complicaciones esqueléticas.

SOLUCIÓN:

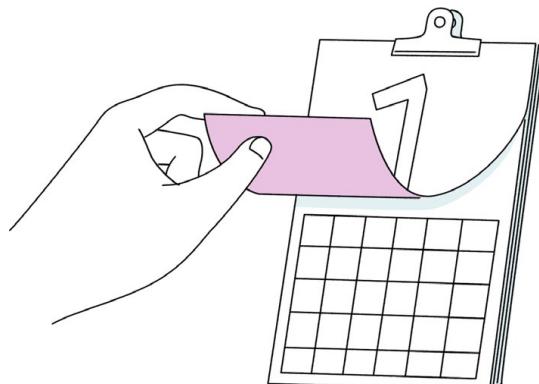


La propuesta no adecuada sería la **C**.

JUSTIFICACIÓN:

La paciente ha experimentado una recidiva sistémica más allá de los 12 meses de finalización del tratamiento con trastuzumab adyuvante. Se trata por tanto de una paciente candidata a tratamiento de primera línea y por lo tanto el tratamiento de elección es la combinación de pertuzumab + trastuzumab + taxano. El tratamiento con capecitabina y lapatinib es una opción válida únicamente en pacientes que han progresado precozmente a un tratamiento adyuvante con trastuzumab o que han progresado a un tratamiento previo con trastuzumab para la enfermedad avanzada.

2



La paciente recibió 6 ciclos de tratamiento con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel alcanzando una respuesta parcial. Posteriormente recibió tratamiento de mantenimiento con pertuzumab y trastuzumab. En enero de 2018 se observó crecimiento de los nódulos pulmonares así como metástasis hepáticas y óseas de nueva aparición.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál de las siguientes opciones recomendaría?

- a. Lapatinib y capecitabina.
- b. Trastuzumab + Pertuzumab + Capecitabina.
- c. Trastuzumab y lapatinib.
- d. T-DM1.

SOLUCIÓN:



La opción recomendable sería la d.

JUSTIFICACIÓN:

Lapatinib y Capecitabina aumenta la supervivencia libre de progresión frente a capecitabina. No obstante es inferior al tratamiento con T-DM1 en pacientes que han progresado a una terapia previa con trastuzumab y taxanos.

CASO CLÍNICO 11

1



Mujer de 61 años acude a la consulta médica



Nombre	Claudia
Edad	61 años
Antecedentes	Antecedentes de Hipertensión arterial, depresión y obesidad. Historia Oncológica Previa :
	Cáncer infiltrante de mama estadio IIIA (pT3N1M0) RE- RP-HER2 3+ diagnosticado en 2015. Recibió tratamiento neoadyuvante con esquema AC x 4 y posterior trastuzumab + docetaxel x 4 ciclos. Posteriormente se realizó mastectomía y linfadenectomía con resultado de carcinoma infiltrante de mama de 2 cm con 1 ganglio afecto de 7 aislados RE - RP - HER2 2+ (FISH amplificado) estadio ypT1c N1. Tras la cirugía recibió tratamiento adyuvante con trastuzumab hasta completar un año finalizando en noviembre de 2016.
Motivos de consulta	En mayo de 2017 la paciente consulta por pérdida de 3 kg de peso y dolor óseo difuso de nueva aparición. Se realizó TC de tórax-abdomen-pelvis que mostró metástasis óseas y hepáticas múltiples.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Indique cuál de los siguientes tratamientos ofrece un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global siendo por tanto de elección para este paciente:

- a. Pertuzumab + Trastuzumab + Capecitabina.
- b. Trastuzumab + Capecitabina.
- c. Lapatinib + Capecitabina.
- d. T-DM1.



SOLUCIÓN:

La opción correcta es la **d**.

JUSTIFICACIÓN:

Pertuzumab en combinación con trastuzumab y capecitabina no ofrece una mejoría en supervivencia libre de progresión frente a trastuzumab y capecitabina. El estudio EMILIA ha mostrado una mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global de T-DM1 frente a lapatinib y capecitabina.

2



Finalmente la paciente recibió tratamiento con T-DM1. Los efectos adversos que presentó fueron una hipertransaminasemia grado 1 y astenia grado 1. No fueron precisos retrasos ni reducciones de dosis. La mejor respuesta alcanzada fue una estabilización de la enfermedad. Tras 12 ciclos de tratamiento presentó progresión de la enfermedad a nivel hepático (supervivencia libre de progresión de 9 meses).

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta las características de la paciente y los tratamientos recibidos ¿Cuál considera el mejor abordaje terapéutico en este momento?

- a.** Trastuzumab y Lapatinib.
- b.** Lapatinib y Capecitabina.
- c.** Trastuzumab y Capecitabina..
- d.** Todas las opciones previas son válidas.



SOLUCIÓN:

La opción correcta es la **d.**

JUSTIFICACIÓN:

Tras progresión a una primera línea basada en trastuzumab y taxanos (con o sin pertuzumab) y T-DM1 se recomienda mantener el bloqueo de la vía HER2. Existen varias alternativas válidas que han mostrado beneficio en este contexto (lapatinib + capecitabina, trastuzumab + capecitabina y trastuzumab + lapatinib).

3.3.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTI-TUMORAL. Estrategias de tratamiento de la enfermedad TN

Objetivos



Conocer las opciones de tratamiento quimioterápico del CMTN avanzado.



Conocer las nuevas opciones terapéuticas en CMTN avanzado asociado con mutación en BRCA1/2 en línea germinal.



Conocer el potencial impacto futuro de la inmunoterapia.



Conocer las vías de investigación actuales, que puedan ofrecer nuevas alternativas en el futuro.



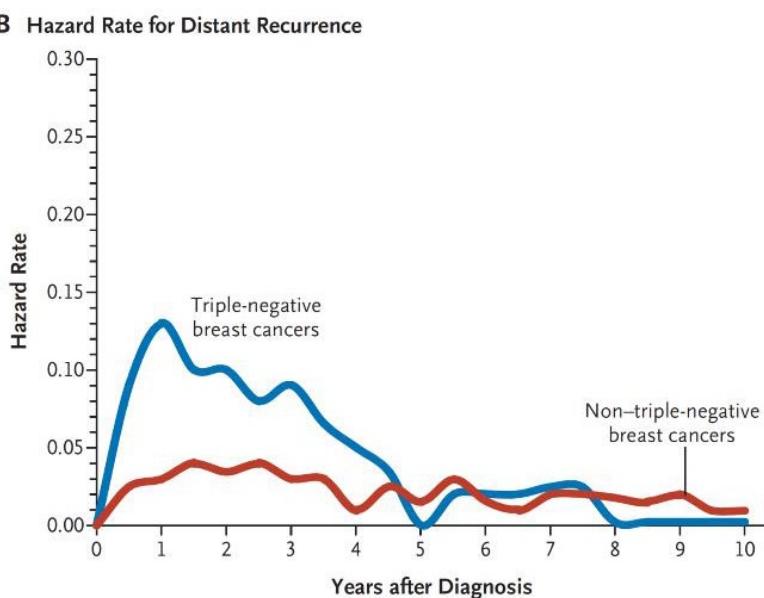
Recalcar la importancia de la participación en ensayos clínicos de estas pacientes con tumores de tan mal pronóstico.

Introducción

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa alrededor del 15% de los CM. Se define por la ausencia de expresión de receptor de estrógeno, receptor de progesterona (RE y RP < 1%) y ausencia de sobreexpresión del HER2.

El CMTN se asocia con un peor pronóstico que los otros subtipos de cáncer de mama, con más recaídas en la enfermedad localizada, y una peor supervivencia en la enfermedad metastásica, que se sitúa en torno a los 12-18 meses frente a 56-60 meses que se reportan en el momento actual para los tumores HER2+ o luminales.

La mayoría de CMTN avanzados son recaídas de tumores inicialmente localizados o localmente avanzados, y sólo alrededor del 5% son metastásicos de novo. Las recaídas son más precoces que en el resto de CM y son con más tendencia viscerales, con una mayor incidencia de afectación pulmonar (hasta en el 40% vs 20%) y cerebral (hasta el 30% vs 10%), y menor afectación ósea que en el resto de CM. En comparación con los tumores luminales, el CMTN presenta un patrón de recurrencia precoz. La mayoría se concentran en los 3 primeros años tras el diagnóstico inicial, y las muertes en los primeros 5 años. Una vez que se sobrepasan los 5 años desde el diagnóstico, el pronóstico se equipara con los tumores no TN.



Patrón de recaídas a distancia del CMTN. Foulkes, NEJM 2010

El CMTN se asocia con un mayor riesgo de recaída, mayor incidencia de metástasis viscerales, y con un riesgo de recaída precoz, concentrado fundamentalmente en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

Entre aquellas pacientes inicialmente diagnosticadas de CM localizado, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, medida según la enfermedad residual, tiene un gran valor pronóstico, siendo la supervivencia libre de recidiva a 10 años del 86% y 81% para las pacientes que alcanzaron la respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima (residual cancer burden-RCB-I), frente al 55% y 23% para las pacientes con enfermedad residual moderada o extensa (RCB-II y RCB-III) respectivamente.

Asesoramiento inicial

Ante una recaída sistémica de un CMTN, debe llevarse a cabo una correcta anamnesis, exploración física, y es necesaria una prueba de imagen toracoabdominal y ósea. Si fuera accesible, se recomienda la realización de biopsia para confirmación histológica de la enfermedad metastásica y de su perfil IHQ. Aunque el CMTN tiene una mayor incidencia de metástasis cerebrales, no está indicado la realización rutinaria de cribado de metástasis en sistema nervioso central (SNC) en pacientes asintomáticas. A lo largo de la evolución, más del 40% de las pacientes con CMTN metastásico desarrollarán afectación del SNC.

No está indicado el cribado de metástasis en SNC en pacientes asintomáticas.

Generalidades del tratamiento

La quimioterapia representa todavía la base del tratamiento del CMTN no seleccionado, aunque se están produciendo avances en terapias dirigidas para algunos subtipos de CMTN.

En general en el CM avanzado, se plantean los tratamientos de forma indefinida, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Por tanto, a la hora de elegir el esquema terapéutico, debe considerarse tanto la eficacia como la tolerabilidad, y en general se prefiere el uso de monoterapias frente a combinaciones de poli-quimioterapias. Sin embargo, en el CMTN en concreto, dado que se trata de un tumor agresivo y rápidamente progresivo, con afectación visceral frecuente, riesgo de deterioro clínico rápido, y duraciones de tratamiento cortas, las guías sugieren que en este caso podría ser preferible el uso de combinaciones de QT más que las monoterapias.

No hay un estándar para la primera línea de tratamiento, y es necesario tener varios factores en cuenta a la hora de definir la estrategia inicial ante un CMTN avanzado, como son los tratamientos adyuvantes recibidos previamente y su toxicidad, el tiempo transcurrido desde entonces, carga tumoral y necesidad de respuesta rápida y/o necesidad de alivio sintomático. En general las respuestas a la QT son de corta duración.

Aunque en el caso del CMTN avanzado no existe un algoritmo terapéutico uniforme, y debe individualizarse cada caso, existen una serie de consideraciones que pueden ayudar en la elección del tratamiento (guías ESMO 2018):

En caso de adyuvancia basada en antraciclinas, la 1^a línea estándar sería un taxano.

En pacientes tratados en la enfermedad localizada con antraciclinas y taxanos, sin necesidad de poliQT (no enfermedad rápidamente progresiva, sintomática, necesidad de respuesta rápida), puede considerarse el uso de monoterapias con capecitabina o vinorelbina.

Si se han usado taxanos en la enfermedad localizada, pero el intervalo libre de enfermedad (ILE) es > 1 año, pueden considerarse como tratamiento de 1^a línea. Las antraciclinas, si se han usado en enfermedad localizada, pueden reutilizarse en enfermedad avanzada siempre que no se haya alcanzado la dosis tope e ILE > 1 año.

Es importante recalcar que la mayoría de los estudios con QT convencionales se llevaron a cabo en cáncer de mama avanzado, sin especificar el subtipo, y, por tanto, no disponemos de tantos datos de eficacia en CMTN específicamente.

Al contrario que en la enfermedad localizada, en la que existe un número planificado de ciclos de tratamiento, en la enfermedad metastásica el tratamiento es con frecuencia indefinido, hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Se objetivó que el mantenimiento con QT obtenía mejores datos en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que el tratamiento intermitente.

Dado que los resultados con las QT convencionales son pobres, y el pronóstico es malo a corto plazo, se recomienda valorar siempre que sea posible la inclusión de pacientes en ensayo clínico, de cara a ofrecerles nuevas alternativas terapéuticas.

No existe un tratamiento estándar para el CMTN avanzado. Puede considerarse el uso de combinaciones de QT sobre monoterapias por ser una enfermedad agresiva. Al elegir el tratamiento de 1^a línea del CMTN avanzado, debe considerarse los tratamientos recibidos previamente en la enfermedad localizada, ILE y perfil de toxicidad.

Líneas sucesivas

Al igual que en el caso de la primera línea de tratamiento, no existe un tratamiento estándar tras la progresión. A la hora de elegir el tratamiento en líneas sucesivas, hay que tener en cuenta terapias previas, comportamiento de la enfermedad o perfil de toxicidad.

En el caso de enfermedad sin mucha carga de enfermedad, y enfermedad no rápidamente progresiva, puede plantearse la monoterapia con capecitabina o vinorelbina.

Esquemas terapéuticos 1^a línea monoterapia

Taxanos

Los taxanos son agentes antimicrotúbulo que bloquean la formación del uso mitótico. Son de los fármacos más usados en CMTN, tanto en el escenario adyuvante como metastásico, siendo con frecuencia el tratamiento de primera línea. Existen 3 fármacos principales, docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel, cada uno de ellos con sus particularidades y toxicidades específicas. Docetaxel se asocia con mayor riesgo de mielosupresión (neutropenia), toxicidad gastrointestinal (mucositis, náuseas, vómitos y diarrea) y retención de líquidos. Paclitaxel, por su parte, provoca más neuropatía y mialgias que docetaxel. A nivel de eficacia, aunque disponemos de datos de un estudio realizado en CM avanzado no seleccionado, docetaxel demostró un beneficio en SLP y SG comparado con paclitaxel, a expensas sin embargo de una mayor toxicidad. Nab-paclitaxel tiene un perfil de efectos secundarios más parecido al de paclitaxel. Los taxanos pueden administrarse en pauta trisemanal, o en pauta semanal 3 semanas sí/1 no.

En cuanto a su eficacia en 1^a línea de tratamiento, disponemos de multitud de estudios realizados en CM avanzado HER2-negativo.

En el ensayo AVADO, en el que se incluyeron alrededor de un 22% de pacientes con CMTN, se evaluó la incorporación de bevacizumab a docetaxel en 1^a línea de tratamiento. La SLP en la muestra global fue de 8,2 meses para docetaxel en monoterapia, siendo de alrededor de 4,7 meses en el análisis de subgrupos de pacientes TN.

En el ensayo E2100, en el subgrupo de pacientes con CMTN, la SLP con paclitaxel semanal fue de 4,6 meses al utilizarse en 1^a línea.

En los últimos años ha ganado terreno el uso de nab-paclitaxel, una nueva formulación de paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina, que permite su administración a dosis mayores y sin necesidad de premedicación. A diferencia de paclitaxel y docetaxel, que son altamente hidrofóbicos y precisan solventes para su administración parenteral (estos últimos asociados a reacciones de hipersensibilidad), nab-paclitaxel puede administrarse sin ellos.

De forma global en CM avanzado, se evaluó nab-paclitaxel frente a paclitaxel, en 1^a o tras varias líneas previas (estudio ABI-007). La tasa de respuestas fue significativamente mayor con nab-paclitaxel que con paclitaxel (33% frente a 19%, p=0,001), manteniéndose este beneficio independientemente de la línea de tratamiento evaluada. El tiempo a la progresión fue mayor con nab-paclitaxel, 23,0 frente a 16,9 semanas de forma global.

Disponemos asimismo de datos recientes de nab-paclitaxel en 1^a línea de tratamiento del CMTN avanzado, provenientes del estudio IMPASSION 130, en el que se comparó nab-paclitaxel frente a nab-paclitaxel y atezolizumab. En las pacientes tratadas con nab-paclitaxel en monoterapia, la SLP fue de 5,5 meses y la SG de 17,6 meses en los datos preliminares recientemente publicados. La tasa de respuestas con nab-paclitaxel en monoterapia fue de 45,9%.

Eficacia de taxanos en 1^a línea de tratamiento del CMTN avanzado

	Tratamiento	Línea tratamiento	ORR	SLP (meses)
AVADO trial	Docetaxel	1 ^a		4,7
	Docetaxel-bevacizumab			10,2
E2100 trial	Paclitaxel	1 ^a	21,2%*	4,6
	Paclitaxel-bevacizumab		36,9%*	8,8
IMPASSION 130	Nab-paclitaxel	1 ^a	45,9%	5,5

* Datos no específicos de CMTN.

Por tanto, los taxanos son fármacos de gran uso en 1^a línea de tratamiento del CMTN avanzado, y los 3 fármacos disponibles son opciones válidas de tratamiento. La elección de un taxano frente a otro deberá realizarse en función del perfil de toxicidad asumible y contexto general del paciente.

Los taxanos representan una de las opciones principales en 1^a línea de tratamiento en CMTN avanzado.

Capecitabina

La capecitabina, un quimioterápico antimetabolito análogo de la pirimidina, es asimismo uno de los fármacos más utilizados en el CM avanzado, gracias a su eficacia, perfil de toxicidad, formulación oral y la ausencia de alopecia.

Capecitabina en monoterapia puede ser una opción de tratamiento en 1^a línea de CMTN avanzado, en pacientes que hayan recibido antraciclinas y taxanos en la enfermedad localizada, o en aquellas pacientes sin alta carga de enfermedad, en las que se deseé optimizar la tolerabilidad del tratamiento, y evitar ciertos efectos secundarios como la alopecia.

En el ensayo clínico RIBBON-1, en el que se evaluó la adición de bevacizumab a capecitabina en 1^a línea de tratamiento del CM avanzado HER2-negativo, la SLP entre las pacientes TN y con capecitabina en monoterapia fue de 4,2 meses (frente a 6,1 con capecitabina y bevacizumab, HR=0,72, no estadísticamente significativo).

En este mismo estudio, entre las pacientes TN que recibieron una combinación de antraciclinas y taxanos como tratamiento de 1^a línea, la SLP fue de 6,2 meses.

Sales de platino

En los últimos años, las sales de platino han ido ganando interés en el tratamiento del CMTN, tanto en monoterapia como en combinación. Las sales de platino son fármacos quimioterápicos que actúan produciendo daño de doble cadena en el ADN y en consecuencia la muerte celular si este daño no es reparado. Dado que un porcentaje significativo de CMTN presentan alteraciones en la reparación del ADN, como aquellos que nacen en portadoras de mutación en BRCA1/2, se postula que el CMTN puede ser especialmente sensible a estos fármacos.

Monoterapia con sales de platino

Entre los ensayos con sales de platino en CMTN avanzado específicamente, destacan 2 ensayos con su uso en primera o segunda línea de tratamiento.

En el ensayo TBCR009, se incluyeron pacientes con CMTN avanzado vírgenes de tratamiento o con 1 línea previa, que recibieron carboplatino o cisplatino trisemanal, a elección del investigador. La tasa de respuesta global fue del 25,6%, siendo del 29% y 11% cuando se administró el tratamiento en 1^a o 2^a línea respectivamente. La tasa de respuestas fue significativamente mayor con cisplatino que con carboplatino, 32,6%, frente al 18,6% respectivamente. La mediana de SLP y SG en la muestra global fue de 2,9 meses y 11 meses. Aunque se objetivó una mayor tasa de respuesta entre las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2, del 54,5% frente a 19,7% de las no portadoras, no se objetivó una ganancia en SLP, 3,3 frente a 2,8 meses. No se objetivaron diferencias en la SG entre pacientes portadoras de mutación y no portadoras.

Otro de los estudios principales con el uso de sales de platino en el CMTN es el estudio TNT, un estudio fase III que comparó carboplatino y docetaxel en 1^a o 2^a línea, en pacientes con CMTN o mutación en BRCA1/2. Permitía pacientes que hubieran recibido taxanos en la adyuvancia, siempre y cuando el ILE fuera > 12 meses y precisaba el tratamiento previo con antraciclinas. Se incluyeron 376 pacientes, de las cuales la mayoría eran TN (n=338), aleatorizadas a recibir docetaxel o carboplatino x 6 ciclos, con posterior entrecruzamiento a la progresión. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuestas entre carboplatino y docetaxel (31,4% y 34% respectivamente, p=0,66), objetivo primario del estudio. La SLP fue de 3,1 m y 4,4 m para carboplatino y docetaxel respectivamente (p=0,40), y no se evidenciaron diferencias en la SG (12,8 meses para ambos grupos de tratamiento).

No se objetivaron por tanto diferencias en la eficacia de carboplatino y docetaxel en CMTN avanzado. Sin embargo, los análisis de subgrupos aportaron información interesante. En pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2, se objetivó una tasa de respuestas significativamente mayor con carboplatino que con docetaxel (68% frente a 33,3%, p=0,03), sin diferencias significativas entre ambos tratamientos en las pacientes sin mutación (28,1% frente a 34,5%, p=0,30). La SLP fue mayor con carboplatino entre las pacientes con mutación, 6,8 m frente a 4,4 m (p=0,002), sin diferencias en la SG.

Monoterapia con sales de platino en el tratamiento del CMTN avanzado

	Tratamiento	Línea tratamiento	ORR	SLP
TBCR009	Cisplatino	1 ^a o 2 ^a línea	32,6%	2,9*
	Carboplatino		18,6%	
TNT	Docetaxel	1 ^a o 2 ^a línea	34%	4,4 m
	Paclitaxel-bevacizumab		31,4%	3,1 m

* SLP global (carboplatino y cisplatino).

Por tanto, las sales de platino en monoterapia han demostrado actividad en el tratamiento del CMTN avanzado, y representan opciones válidas, objetivándose una mayor sensibilidad entre las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2.

Poliquimioterapia con sales de platino

A pesar de ser fármacos activos, la duración de los tratamientos con sales de platino en monoterapia sigue siendo corta, y por tanto se han evaluado en combinación con otros quimioterápicos, dado el carácter agresivo del CMTN.

El ensayo TnACITY comparó varias combinaciones de QT, con o sin carboplatino, en 1^a línea de tratamiento de CMTN avanzado, aleatorizando a 191 pacientes a recibir carboplatino y nab-paclitaxel (nab-P/C), nab-paclitaxel y gemcitabina (nab-P/G), o carboplatino y gemcitabina (C/T). La combinación de nab-P/C se asoció con mayor SLP comparado con nab-P/G (8,3 m frente a 5,5, p=0,02) y C/G (8,3 m frente a 6 m, p=0,02). Además, se asoció asimismo con una tendencia a un incremento en la SG de la combinación de carboplatino y nab-paclitaxel frente a los otros dos grupos, aunque sin alcanzar la significación estadística (16,8 m frente a 12,1 con nab-P/G, p= 0,16; y 16,8 m frente a 12,6, p=0,28 para C/G). La tasa de respuesta fue significativamente mayor con nab-P/C que con nab-P/G y C/G, 73% frente a 39% y 44% respectivamente. Este incremento en la tasa de respuestas se mantuvo incluso al considerar las pacientes con recaída precoz (ILE < 1 año). El porcentaje de AEs G3-4 fue similar entre los grupos, aunque la neutropenia G3-4 fue mayor en los esquemas con carboplatino que con nab-P/G (42 y 52% frente a 27%). Por tanto, el ensayo TnACITY demuestra un beneficio en SLP y un incremento significativo con la combinación de carboplatino y nab-paclitaxel en 1^a línea de CMTN avanzado.

La combinación de carboplatino y nab-paclitaxel alcanzó una SLP de 8,3 meses y una tasa de respuestas del 73% en 1^a línea de CMTN avanzado.

En el ensayo CBCSG006, llevado a cabo en China, se incluyeron 240 pacientes con CMTN metastásico sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Se permitía el tratamiento neo/adyuvante siempre que hubieran pasado > 6 meses desde su finalización. Las pacientes eran aleatorizadas a recibir cisplatino con gencitabina o paclitaxel con gencitabina. Se objetivó una superioridad de la combinación de cisplatino y gencitabina, con una SLP de 7,7 meses, frente a 6,5 meses para paclitaxel con gencitabina ($p < 0,01$). No se dispone aún de datos de SG. La tasa de respuestas fue del 64% y 49% para cis-gem y taxol-gem ($p=0,018$).

1^a línea combinación

	Tratamiento	ORR	SLP
TnACITY	Carboplatino - nab-paclitaxel	73%	8,3 m
	Nab-paclitaxel – gencitabina	39%	5,5 m
	Carboplatino – gencitabina	44%	6,0 m
CBCSG006 (población asiática)	Cisplatino-gencitabina	64%	7,7 m
	Paclitaxel-gencitabina	49%	6,5 m

Las combinaciones con sales de platino obtienen SLP interesantes en 1^a línea de tratamiento del cáncer de mama triple negativo avanzado.

En líneas sucesivas, se evaluó la combinación de carboplatino y gencitabina con o sin iniparib en pacientes con CMTN y hasta 2 líneas de tratamiento previas. Entre los pacientes que lo recibieron en 1^a línea, la SLP y SG con carboplatino y gencitabina fue de 4,6 y 13,9 meses respectivamente. Al administrarse en líneas sucesivas, la SLP fue de 2,9 meses y la SG de 8,1 meses. En la muestra global del estudio, la adición de iniparib a carboplatino y gencitabina no demostró un beneficio significativo en SLP ni SG, aunque se objetivó una tendencia a un beneficio en SG en aquellos pacientes tratados en 2^a o 3^a línea.

Eribulina

Eribulina mesilato es un fármaco quimioterápico que actúa mediante el bloqueo mitótico irreversible, al impedir el ensamblaje de la tubulina. Eribulina ha sido el primer agente en demostrar un incremento en supervivencia global en CM avanzado politratado.

El ensayo clínico EMBRACE fue el primer fase III que comparó eribulina frente a QT a elección del investigador, en pacientes con CM avanzado que hubieran recibido entre 2 y 5 líneas previas de tratamiento, incluyendo un taxano y antraciclinas. De las 762

pacientes incluidas, el 19% eran triple negativas. Este estudio objetivó un beneficio en SG con eribulina frente a la QT a elección del investigador, con una SG de 13,1 frente a 10,6 meses (HR=0,81, IC 95% 0,66-0,99, p=0,041). La tasa de respuestas objetivas y el beneficio clínico fueron del 13% y 28% respectivamente.

En un segundo estudio fase III, se comparó eribulina frente a capecitabina en pacientes con CM avanzado que hubieran recibido hasta dos líneas de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, incluyendo antraciclinas y taxanos (estos últimos ya fuera en la enfermedad localizada o avanzada). Los co-objetivos primarios eran la SLP y SG. De las 1102 pacientes incluidas, en torno al 25% eran TN. A nivel global, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la SLP con eribulina y capecitabina (4,1 vs 4,2 meses) ni en SG (15,9 vs 14,5 m, HR=0,88, IC 95% 0,77-1,00). La tasa de respuestas objetivas fue del 11% en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en un análisis de subgrupos sí se objetivó un beneficio en supervivencia global para las pacientes TN, con una SG de 14,4 frente a 9,4 meses (HR=0,702, IC 95% 0,54-0,91). No hubo por el contrario diferencias estadísticamente significativas en SLP entre las pacientes TN.

Por tanto, eribulina es un fármaco útil en CMTN avanzado y que debe valorarse en las sucesivas líneas de tratamiento.

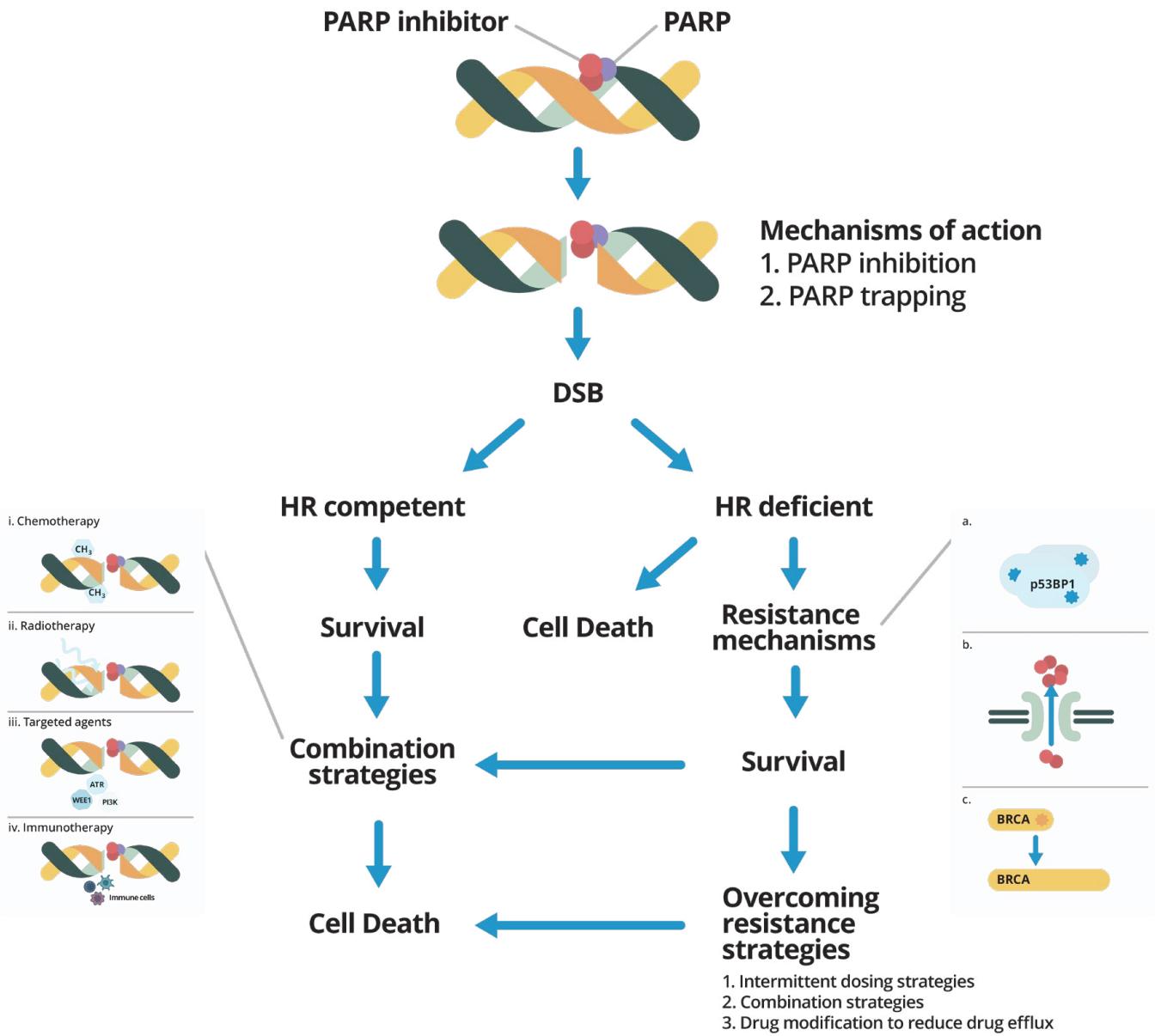
Eribulina ha demostrado un beneficio en SG en pacientes con CM avanzado politratado, y parece asociarse con un mayor beneficio entre las pacientes TN.

Nuevas terapias en CMTN avanzado

Además de las quimioterapias clásicas, se han ido desarrollando fármacos dirigidos en el CMTN avanzado.

Inhibidores de PARP

El CMTN se asocia con frecuencia con mutaciones en BRCA1/2 en línea germinal (10-20% de los CMTN, siendo estas cifras mayores en poblaciones seleccionadas, como familias con alta carga tumoral o entre los judíos askhenazi). Las guías clínicas recomiendan el análisis de mutación en línea germinal en toda paciente con CMTN diagnosticado a una edad < 60 años, independientemente de la historia familiar. Además de su indudable valor en el estudio familiar, el análisis genético de BRCA1/2 tiene ahora un valor añadido en CM avanzado, al abrir las puertas a tratamientos dirigidos, como con los inhibidores de PARP.



Mecanismo de acción de inhibidores de PARP. Lim, Cancers 2017

Las pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 tienen alteración en los mecanismos de reparación del daño de doble cadena al ADN, que depende en gran medida de la reparación mediada por PARP.

Por tanto, el racional del uso de inhibidores de PARP en pacientes con mutación en BRCA1/2 reside en que esta inhibición causaría la muerte celular por acumulación de daño irreparable en el ADN, mecanismo conocido como letalidad sintética.

En el momento actual hay 2 inhibidores de PARP aprobados para el tratamiento del CM avanzado HER2-negativo en pacientes con mutación germinal en BRCA1/2, talazoparib y olaparib.

En el ensayo OlympiAD, se evaluó olaparib en el tratamiento de pacientes con CM metastásico HER2-negativo portadoras de mutación en BRCA1/2. Podían haber recibido hasta 2 líneas de tratamiento previas para la enfermedad avanzada, y se

requería el tratamiento previo con antraciclinas y taxanos (salvo contraindicación), en enfermedad avanzada o en la neo/adyuvancia. Se permitía el uso de platino en la neoadyuvancia siempre que hubieran transcurrido > 12 meses desde el tratamiento, y su uso en enfermedad avanzada si no hubo progresión a ellos. Se aleatorizó a las pacientes 2 a 1 a recibir olaparib 300 mg/12h vía oral frente a QT a elección del investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina). Se incluyeron 302 pacientes, de las cuales casi el 50% eran TN. Entre la QT utilizada usada en el brazo control, 45% recibieron capecitabina, 37% y 18% eribulina y vinorelbina respectivamente. La SLP fue significativamente mayor con olaparib que con la QT (7,0 frente a 4,2 meses, $p < 0,001$). No se han objetivado diferencias en supervivencia global (19,3 frente a 17,1 meses con olaparib y QT respectivamente, HR=0,90, IC 95% 0,66-1,23, $p=0,51$). Entre los subgrupos especificados, parecía objetivarse un beneficio en SG entre aquellas pacientes tratadas en 1^a línea (22,6 vs 14,7 meses). Entre las pacientes TN, la SG fue de 17,4 y 14,9 para olaparib y QT respectivamente. La tasa de respuesta fue de 57,6% con olaparib frente a 22,2% con la QT. El beneficio objetivado con olaparib fue significativamente mayor entre las pacientes TN (HR=0,43) que en aquellas con RH+ (HR=0,87), y se objetivó beneficio tanto en pacientes en 1^a línea como pretratadas. Entre aquellas que habían recibido platino, las diferencias no alcanzaron la significación estadística. A nivel de tolerabilidad, se objetivaron AEs grado 3-4 en 38% de las pacientes con olaparib, frente al 49,5% de aquellas con QT, y en general hubo menos discontinuaciones por toxicidad (4,9 frente a 7,7%). La toxicidad G3-4 más frecuente con olaparib fue la anemia (40% de las pacientes), frente a la neutropenia en las pacientes con QT.

Por otro lado, el ensayo fase 3 EMBRACA incluyó pacientes con CM localmente avanzado irresecable o metastásico, portadoras de mutación en BRCA1/2, que hubieran recibido hasta 3 líneas de tratamiento (0 a 3). Comparaba talazoparib frente QT a elección del investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina), siendo aleatorizadas 2 a 1. De las pacientes incluidas, 44,1% eran triple negativas ($n=190$). En la muestra global, la SLP fue significativamente mayor con talazoparib que con QT (8,6 frente a 5,6 m, HR=0,54), manteniéndose estas diferencias a favor de talazoparib entre las pacientes TN (HR=0,60). En este subgrupo de pacientes TN, la SLP fue de 5,8 frente a 2,9 meses. Se objetivó asimismo un subgrupo de pacientes largas respondedoras con talazoparib, que no se vio con la QT. Se objetivó una tendencia a una mejoría en la SG, no estadísticamente significativa (22,3 frente a 19,5 m, HR=0,11). Un 20% de las pacientes habían recibido platino previos (permitido su uso en enfermedad avanzada siempre que no hubieran progresado a ellos), sin alcanzar en estas un beneficio significativo. Se objetivó beneficio tanto en 1^a línea como en 3^a, con una magnitud de beneficio similar en los diferentes grupos. La tasa de respuestas fue significativamente mayor entre las pacientes que recibieron talazoparib que en aquellas con QT (62,6% frente a 27,2%). Los efectos adversos más frecuentes que condujeron a reducción de dosis con talazoparib fueron los hematológicos (anemia, trombopenia y neutropenia), mientras que con la QT fueron la neutropenia, diarrea, eritrodisestesia palmoplantar y náuseas. Las pacientes refirieron mejor calidad de vida con talazoparib, con un retraso en el deterioro clínico.

Olaparib y talazoparib han demostrado un beneficio en SLP comparado con QT en CM avanzado HER2-negativo, con un perfil de toxicidad más favorable.

Los inhibidores de PARP se han evaluado asimismo en combinación con QT. En el ensayo clínico fase 2 BROCADE2, las pacientes eran aleatorizadas a recibir carboplatino (Cb), paclitaxel (P) y veliparib o placebo, o temozolamida con veliparib. Alrededor del 40% de las pacientes eran TN. La tasa de respuesta global fue de 77,8% con Cb-P-veliparib frente a 61,3% en la rama placebo. Se objetivó una tendencia a una mejor SLP (14,1 frente a 12,3 meses) y de la supervivencia global (28,3 frente a 25,9 meses), aunque no alcanzaron la significación estadística. La adición de veliparib a la QT no incrementó los efectos adversos, siendo los AEs G ≥ 3 más frecuentes la neutropenia (56% frente a 55% de los pacientes con veliparib o placebo respectivamente) y la trombopenia (31% frente a 26%). El fase 3 BROCADE3 está en marcha.

Los inhibidores de PARP olaparib y talazoparib han demostrado aumentar la tasa de respuestas y SLP comparado con la QT en pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 con CM metastásico, con un mejor perfil de toxicidad.

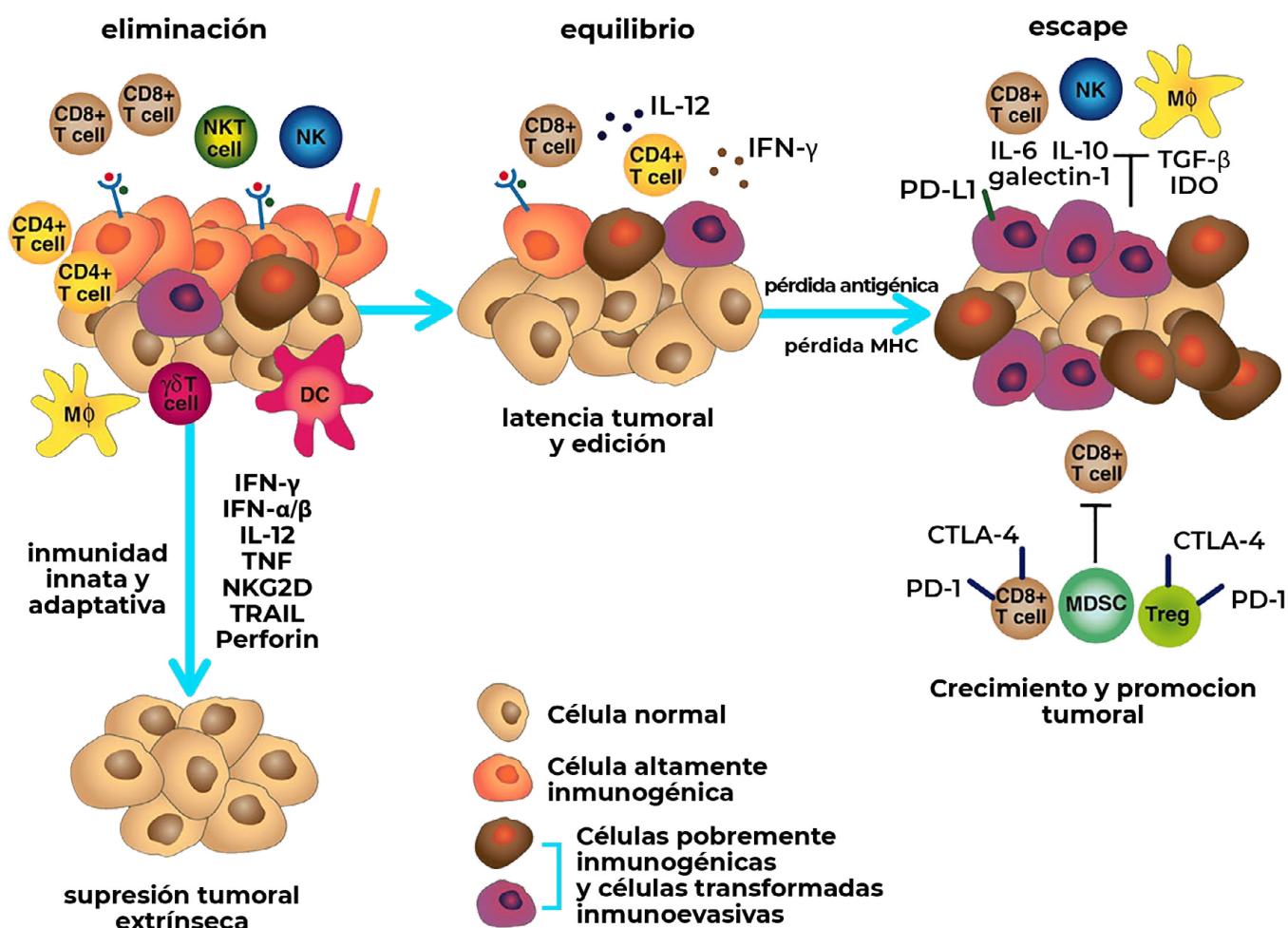
Ensayos con inhibidores de PARP en CM avanzado

	Tratamiento	Línea de tratamiento	SLP
OlympiAD	Olaparib	0-2	7,0 m
	Capecitabina, vinorelbina o eribulina	No sólo TN	4,2 m
EMBRACA	Talazoparib	0-3	8,6m
	Capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina	No sólo TN	5,6 m
BROCADE 2	Carboplatino, paclitaxel y veliparib	0-2	14,1 m
	Carboplatino y paclitaxel	No sólo TN	12,3 m

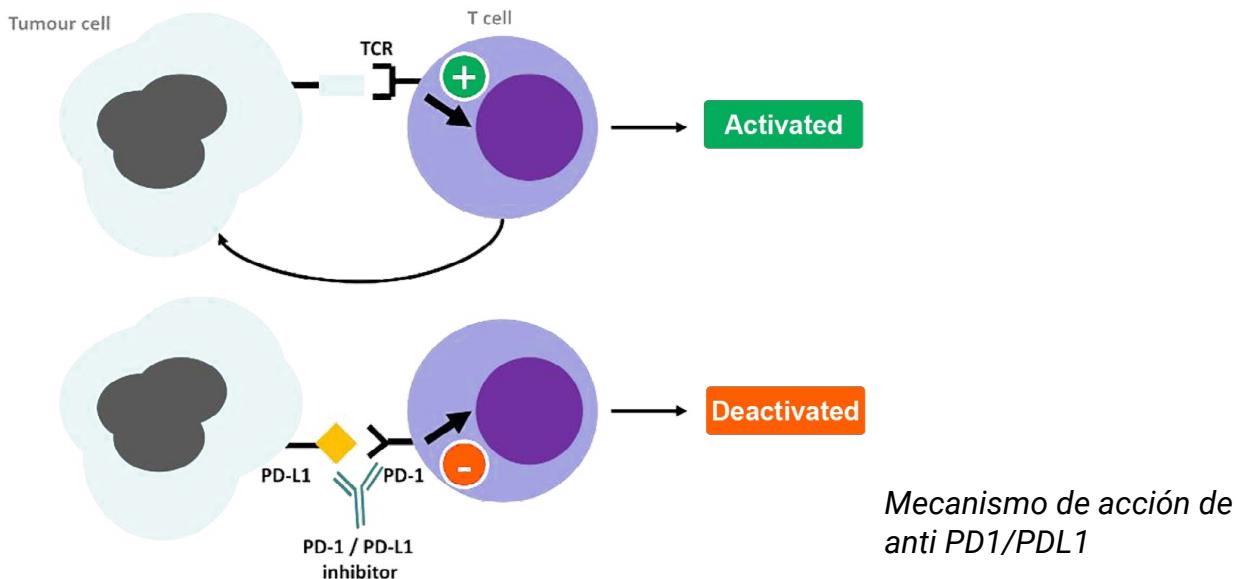
Hasta la fecha los inhibidores de PARP han demostrado únicamente su utilidad en pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 en línea germinal. Además de este subgrupo de pacientes, un porcentaje significativo de CMTN tienen alteraciones en la reparación del ADN, que remedan las de las mutaciones de BRCA, debido a mutaciones en genes relacionados, mutaciones de BRCA1/2 u otros genes a nivel somático, o por silenciamiento epigenético por metilación del promotor. Esto se denomina fenotipo "BRCAnezz" y se encuentran en hasta el 30-70% de CMTN según las series. En el momento actual, se está estudiando el posible valor de los inhibidores de PARP en pacientes con alteraciones en la reparación del DNA sin mutación germinal pero alteración de las vías de recombinación homóloga. Están en marcha varios ensayos como el ensayo COMETAbreast para pacientes sin mutación germinal pero hipermetilación del promotor de BRCA1/2, o el VIOLETTE, en el que se va a testar olaparib en pacientes con mutación en genes relacionados con la recombinación homóloga, incluyendo BRCA1/2 nativo.

Combinaciones con inmunoterapia

Sin duda, los fármacos que más interés están suscitando en Oncología son todos aquellos relacionados con el sistema inmune. En todo tumor, existen varias fases en la relación entre el microambiente inmune y el tumor (“immunoediting”): una primera fase de eliminación, en la que el sistema inmune logra la eliminación de las células tumorales, una fase de equilibrio, en la que el tumor se encuentra en un periodo de latencia o inactividad, y finalmente la fase escape, en la que el tumor logra escapar del control del sistema inmune, al producirse cambios en el microambiente tumoral, con un aumento de células inmunosupresoras.



El PD-1 (programmed death factor 1) juega un papel principal en la regulación de la respuesta inmune. PD-1 es un receptor inhibidor de checkpoint inmune expresado en linfocitos T activados, células B, natural killers, monocitos activados, células dendríticas y células mieloides. PD-1 limita la autoinmunidad al regular la activación de células T efectoras. PD-L1 se expresa en muchos tumores sólidos, y en concreto, existe una sobreexpresión en CMTN o CM de tipo basal, con una expresión en alrededor del 38%. A través de mecanismos de resistencia a la inmunidad adaptativa, los tumores logran producir una inmunosupresión y un agotamiento de células T, evadiendo de esta forma su destrucción.



Los fármacos anti-PD1 (pembrolizumab) o antiPDL1 (avelumab, atezolizumab) son los que hasta la fecha están más desarrollados en el CM. Se han estudiado tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, así como con estrategias de inducción con distintos fármacos o radioterapia.

Ensayos de inmunoterapia en monoterapia

En primer lugar, se evaluó el tratamiento con agentes antiPD-1/PD-L1 en monoterapia, de los que sólo disponemos de los resultados de los estudios en fase precoz. Aunque se objetiva una mayor actividad de los agentes antiPD1/PDL1 en el CMTN que en el resto de subtipos de CM, los resultados son aún modestos. En general, se objetiva una tasa de respuestas baja (5-20%), que varía en función de la expresión de PD-L1 (mayores tasas de expresión en PD-L1+) y de la línea de tratamiento. Sin embargo, sí se evidencian respuestas prolongadas y un subgrupo de pacientes con SG prolongadas.

Ensayos con antiPD1/PDL1 en monoterapia en CMTN

Estudio	Fármaco	N	ORR	Duración respuesta
JAVELIN	Avelumab ≤ 3 líneas	58 PD-L1 + (n=9) PD-L1 - (n=39)	5,2% 22,2% 2,6%	No alcanzada
KEYNOTE-012	Pembrolizumab Poliratadas, PD-L1 +	32	18,5%	17 semanas
KEYNOTE-086	Pembrolizumab ≥ 1 línea previa	Global (n= 170) PD-L1+ (n=105)	5,3% 5,7%	No alcanzada
KEYNOTE-086	Pembrolizumab,PD-L1+ 1ª línea	Global (n=84)	21,4%	10,4 meses
	Atezolizumab Pretratadas	N= 112 PD-L1+ (n=71) PD-L1- (n=37) 1ª líneaº	10% 13% 5% 26%	ND

A nivel de seguridad y tolerancia, los datos son muy consistentes entre los distintos estudios, con alrededor de 12-15% de AE G3-5, y entorno al < 5 % de irAE (inmunorelacionados) G ≥ 3.

Con el fin de aumentar la tasa de respuestas, se han estudiado estrategias de inducción. En el ensayo clínico TONIC se incluyeron pacientes con CMTN E IV con hasta 3 líneas de tratamiento para la enfermedad avanzada (0-2), y se les aleatorizó a recibir una inducción con radioterapia de una lesión metastásica, 2 dosis semanales de doxorrubicina, ciclofosfamida oral, cisplatino o sin inducción. Tras la inducción, recibían tratamiento con nivolumab hasta la progresión. La tasa de respuestas global fue del 20%, siendo del 8%, 35%, 8% y 23% en las ramas de irradiación, doxorrubicina, ciclofosfamida y cisplatino respectivamente. Este estudio concluye que la inducción con radioterapia o quimioterápicos previa a la inmunoterapia parece una estrategia interesante para incrementar el número de respuestas al tratamiento.

Ensayos en combinación

Los resultados de los antiPD1/PDL1 en monoterapia han resultado ser modestos, por lo que el interés se está centrando en las estrategias de combinación con quimioterapia.

Recientemente se han presentado los resultados de ensayo IMPASSION 130, en el que 902 pacientes con CMTN avanzado, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada (ILE > 12 meses si tratamiento neo/adyuvante), eran aleatorizadas a recibir una 1^a línea de nab-paclitaxel, con o sin atezolizumab. Se permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas tratadas. Se objetivó un incremento significativo en la SLP en la rama de atezolizumab, de 5,5 a 7,2 meses (HR=0,80, p=0,002). Entre las pacientes PD-L1 positivas (40,9% de las pacientes, definido como expresión de PD-L1 en ≥ 1% de las células inmunes infiltrantes de tumor), el incremento en la SLP fue de 5,0 a 7,5 meses (HR=0,62, p < 0,001). En los análisis preliminares de supervivencia, en la población global se objetivó una tendencia a una mayor SG en la rama de atezolizumab (21,3 vs 17,6 meses, p=0,008), no estadísticamente significativa. En el subgrupo PD-L1 positivo, sin embargo, este incremento fue de 15,5 a 25 meses. No obstante, no se ha podido realizar análisis estadístico al no resultar significativo en la muestra global de pacientes, y debemos por tanto esperar a los resultados definitivos antes de confirmar este beneficio en SG. La tasa de respuestas objetivas fue de 56,0% y 45,9% en las ramas de atezolizumab y placebo respectivamente. La mediana de duración de respuesta fue de 7,4 y 5,6 meses para atezolizumab y placebo (8,5 y 5,5 entre las PD-L1 positivas). En cuanto a seguridad, la incidencia de AEs G3-4 fue de 48,7% y 42,2% con atezolizumab y placebo, siendo los más frecuentes la neutropenia, neuropatía periférica, astenia y anemia. En relación a AEs potencialmente inmunorrelacionados G3-4, ocurrieron en 7,5% de las pacientes con atezolizumab y 4,3% de las de la rama control.

Por tanto, el estudio IMPASSION 130 objetiva un beneficio discreto en SLP con la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel, pero, sobre todo, sugiere un incremento

de la SG entre las pacientes PD-L1+ al incorporar atezolizumab.

Existen además multitud de ensayos clínicos en marcha con inmunoterapia en CMTN avanzado en combinación con QT u otros agentes, que evaluarán nuevas opciones de combinación y permitirán validar los resultados del estudio IMPASSION 130. Destacan asimismo estudios en poblaciones seleccionadas de pacientes, como el IMPASSION 132, que está evaluando el papel de atezolizumab en 1^a línea de tratamiento en pacientes de especial mal pronóstico, con recaída precoz tras el tratamiento para la enfermedad localizada, en combinación con carboplatino-gemcitabina o capecitabina. También están pendientes los resultados de los ensayos fases 3 KEYNOTE-119 (pembrolizumab frente a QT a elección del investigador en 2^a o 3^a línea), y KEYNOTE-355 (pembrolizumab en combinación con nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina-carboplatino) en 1^a línea de tratamiento para la enfermedad avanzada.

1^a línea

	Tratamiento	ORR	SLP	SG
IMPASSION 130	Nab-paclitaxel	45,9%	5,5	17,6
	Nab-paclitaxel + atezolizumab	56,0%	7,2	21,3
Pacientes PD-L1 positivas (41%)	Nab-paclitaxel	42,6%	5,0	15,5
	Nab-paclitaxel + atezolizumab	58,9%	7,5	25

El EC IMPASSION 130 sugiere un beneficio en SG (15,5 a 25,0 meses) en pacientes con CMTN PD-L1 positivo con atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel.

Bevacizumab

Bevacizumab, un anticuerpo humanizado frente a todas las isoformas de VEGF-A, generó inicialmente mucho interés en el tratamiento del CM avanzado y fue aprobado de forma acelerada en 2008 por la FDA para el tratamiento de 1^a línea de CM avanzado HER2-negativo. Sin embargo, esta aprobación fue posteriormente revocada en 2011 por los datos de eficacia y seguridad, al no demostrarse beneficio en SG y objetivarse un incremento en la toxicidad. Su uso es por tanto ahora controvertido en el tratamiento del CMTN avanzado.

Se han publicado diversos ensayos de bevacizumab en combinación con QT en 1^a línea de tratamiento para el CM avanzado, aunque la mayoría de ellos no son específicos de CMTN. De forma general, en estos estudios se objetivó un beneficio en SLP y en la tasa de respuestas, sin incrementos significativos en SG y a expensas de una mayor toxicidad, fundamentalmente neutropenia febril, hipertensión, proteinuria y eventos cardíacos.

En el ensayo E2100, pacientes con CM avanzado sin tratamiento para la enfermedad avanzada, eran aleatorizadas a recibir paclitaxel en pauta semanal con o sin bevacizumab. La SLP fue significativamente mayor con paclitaxel y bevacizumab que con paclitaxel en monoterapia, 11,8 frente a 5,9 meses ($p < 0,001$), así como la tasa de respuestas objetivas, que se incrementó del 21,2% al 36,9% ($p < 0,001$). La mediana de SG fue similar en ambos grupos, 26,7 y 25,2 para la combinación y monoterapia, respectivamente ($p=0,16$). Entre las pacientes triple negativas, la SLP fue de 4,6 y 8,8 meses para paclitaxel y paclitaxel-bevacizumab, respectivamente (HR=0,52, IC 95% 0,40-0,70).

Resultados en la misma línea se obtuvieron en el ensayo AVADO, en el que se incluyeron 736 pacientes con CM avanzado HER2-negativo (22% TN), y fueron aleatorizadas a recibir 1^a línea con docetaxel con o sin bevacizumab. Se objetivó un incremento estadísticamente significativo en SLP de 8,2 a 10,1 meses con bevacizumab y en la tasa de respuestas (46,4% vs 64,1%), sin beneficio en SG, tanto en la muestra global como entre las pacientes con CMTN.

Además de la combinación con taxanos, se evaluó el papel de bevacizumab en combinación con capecitabina, como primera línea de tratamiento del CM avanzado. En el ensayo RIBBON-1, la incorporación de bevacizumab a capecitabina incrementó la SLP de 5,7 a 8,6 meses (HR=0,69, IC 95% 0,56-0,84), objetivándose un beneficio no significativo en el análisis de subgrupos el CMTN. Se evidenció asimismo un incremento en la tasa de respuestas, del 23 al 33,2% en las ramas control y de bevacizumab respectivamente. En línea con lo objetivado en estudios previos con taxanos, bevacizumab no demostró un incremento en SG.

Con estos resultados, existe controversias sobre el papel actual de bevacizumab en el tratamiento del CM avanzado. Los diversos estudios han demostrado un incremento en SLP y tasa de respuestas, sin beneficio en SG. Sin embargo, dado que el CMTN es un tumor agresivo que puede requerir respuestas rápidas, puede considerarse su uso en casos seleccionados, en combinación con taxanos o capecitabina, teniendo en cuenta el perfil de seguridad y los beneficios esperables.

Bevacizumab en combinación con la QT, incrementa la SLP y tasa de respuestas en CM avanzado, sin beneficio en SG y asociado a una mayor toxicidad.

Subtipos de CMTN y potenciales tratamientos futuros

El CMTN sigue sin lograr mejoras significativas en su pronóstico, y se siguen estudiando potenciales nuevas vías de tratamiento. El CMTN es una enfermedad heterogénea, que engloba tumores con biología y comportamiento muy dispares. Se está por tanto estudiando nuevos tratamientos específicos para ciertos subgrupos de CMTN.

Alrededor del 10-20% de los CMTN presentan expresión de receptor de andrógeno (RA) y en las diversas clasificaciones genómicas del CMTN se identifica un subtipo "Luminal Androgen Receptor", con un perfil de expresión génica más parecido a la de los tumores luminales. En el ensayo fase II TBCRC 011, que incluyó pacientes con CM receptores hormonales negativos y sobreexpresión del RA (tinción nuclear > 10% por IHQ), 26 pacientes pretratadas recibieron bicalutamida 150 mg/día vía oral. Aunque no se objetivó ninguna respuesta objetiva, sí se evidenció un 19% de estabilidad de la enfermedad durante al menos 6 meses. Están en marcha diversos estudios con antiandrógenos (bicalutamida y enzalutamidal), en combinación con QT u otros fármacos, como ribociclib o taselisib.

Un fármaco cuyos resultados preliminares han creado gran expectación es el sacituzumab govitecan-hziy. En el ensayo fase I/II IMMU-132-01, 108 pacientes con CMTN avanzado politratado (≥ 2 líneas previas) recibieron sacituzumab govitecan-hziy, con una tasa de respuestas objetivas del 33,3%, beneficio clínico (tasa de respuestas + estabilidad durante al menor 6 meses) en el 45,4% de los pacientes, una duración de la respuesta de 7,7 meses y una SLP y SG de 5,5 y 13,0 meses respectivamente. Estos resultados son sin duda esperanzadores, y debemos esperar a su validación en el ensayo clínico fase III ASCENT, actualmente en marcha, que va a comparar sacituzumab govitecan-hziy frente a QT a elección del investigador (capecitabina, gemcitabina, vinorelbina o eribulina).

Bibliografía

- 1 Cardoso F. (2018). 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*, 29:1634-1657.
- 2 Gradishar WJ. (2005). Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 23:7794-7803.
- 3 Miller K. (2007). Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*, 357:2666-76.
- 4 Miles D. (2010). 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*, 28:3239-3247.
- 5 Robert NJ. (2011). 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*, 29:1252-1260.
- 6 Tutt A. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple negative breast cancer BRCAneSS subgroups: the TNT Trial. *Nature Med*, 24:628-637.
- 7 Isakoff S. (2015). TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 33:1902-1909.
- 8 Yardley DA. (2018). nab-Paclitaxel Plus Carboplatin or Gemcitabine vs Gemcitabine Plus Carboplatin as First-Line Treatment for Patients With Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: Results From the tnAcity Trial. *Ann Oncol*, 29:1763-1770.
- 9 Hu X. (2015). Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015, 26:436-446.
- 10 Kaufman P. (2015). Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol*, 33:594-601.
- 11 Litton J. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 379:753-763.
- 12 Robson M. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 377:523-533.
- 13 Robson M. (2019). OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*.
- 14 Smith IE. (2011). First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally

recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. Ann Oncol, 22:595-602.

- 15 Zielinski C. (2016). Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 17:1230-39.
- 16 Li Q. (2015). Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Managing Metastatic Breast Cancer: A MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. Sci Rep, 5:15746.
- 17 Nanda R. (2016). Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol, 34:2460-2467.
- 18 Schmid P. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108-2121.
- 19 Emens LA. (2018). Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. Clin Cancer Res, 24:511-520.
- 20 Dirix LY. (2018). Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. Breast Cancer Res Treat, 167:671-686.
- 21 Bardia A. (2019). Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med, 380:741-751.

CASO CLÍNICO 12

1



El médico revisa el historial de una paciente.



Nombre	María
Edad	42 años
Antecedentes	No alergias conocidas. Apendicectomía en la infancia. Menarquia a los 13 años. 4 gestaciones, 1 aborto, y 3 nacidos vivos. Lactancia materna x 6 meses con cada uno. Anticonceptivos orales x 3 años. Tia materna con cáncer de mama a los 68 años, RH+/HER2-. Padre con carcinoma urotelial de vejiga a los 72 años (fumador).
Motivos de consulta	Diagnosticada en febrero de 2015 de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha G3, RE 0%, RP 0%, Ki67 60%, HER2-negativo. Estadificación inicial: cT2 (4,3 cm en la RM) N+ (PAAF positiva) M0. Recibió neoadyuvancia con adriamicina – ciclofosfamida x 4 seguido de paclitaxel x 12. Respuesta parcial en la RM intermedia. Se realizó cirugía conservadora de la mama, con linfadenectomía axilar derecha. Posterior radioterapia adyuvante. AP: ypT1c (1,5 cm) ypN1 (2 ganglios afectos). RCB-II. En el seguimiento, en diciembre de 2018, nota adenopatías supraclaviculares, pétreas, que se biopsian y confirman infiltración por un carcinoma de mama con perfil TN. En el TC de reevaluación se objetivan 4 nódulos pulmonares (el mayor de 1,2 cm) y 2 lesiones hepáticos de aspecto sólido de 1,5 cm. Por lo demás asintomática

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Ante una recaída sistémica (adenopática, pulmonar y hepática) de un cáncer de mama triple negativo, ¿cómo procedería?

- a. Realización de TC craneal para descartar afectación cerebral.
- b. Inicio de tratamiento con eribulina, al haber recibido ya antraciclinas y taxanos en la enfermedad localizada.
- c. Inicio de QT con un taxano.
- d. Análisis de PD-L1 en pieza tumoral, y si PD-L1+, inicio de anti-PD1/PDL1 en monoterapia..



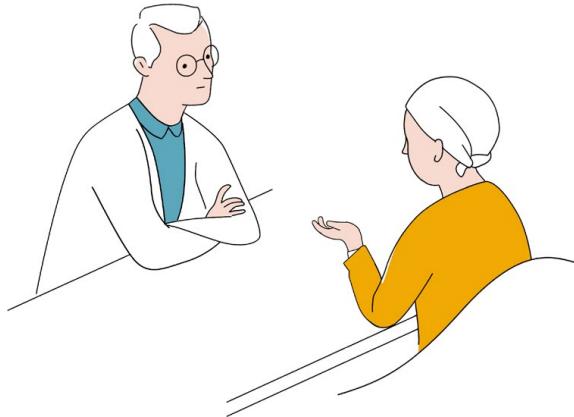
SOLUCIÓN:

El procedimiento correcto sería la respuesta **c.**

JUSTIFICACIÓN:

La paciente se encuentra asintomática, por lo que no hay indicación de realizar un TC craneal de estadificación. Se trata de una paciente con un ILE > 1 año, por lo que podría considerarse, entre otras opciones, el tratamiento de 1^a línea con taxanos ya sea en monoterapia o en combinación. Otra opción sería el uso de capecitabina o vinorelbina en monoterapia, al no existir gran carga tumoral ni parecer una enfermedad rápidamente progresiva. Podría considerarse el uso de antraciclinas siempre que no se hubiera alcanzado la dosis tope. Eribulina está indicada en el tratamiento del CM avanzado tras progresión a al menos 1 línea de tratamiento, y por tanto, no estaría indicado en este caso. Aunque el análisis de PD-L1 fuera positivo, no existe indicación en el momento actual de tratamiento con antiPD1/PDL1 en monoterapia en 1^a línea de tratamiento.

2



El médico oncólogo recibe a la paciente tras haber recibido tratamiento con nab-paclitaxel en monoterapia durante 8 meses.

En el TC de reevaluación se objetiva progresión de la enfermedad, con crecimiento y aparición de nuevos nódulos pulmonares y hepáticos.

Marcadores tumorales (CEA y CA 15.3 en ascenso)

¿Qué afirmación es incorrecta en esta situación?

- a. Solicitaría estudio de BRCA 1/2 en línea germinal para valorar tratamiento con inhibidores de PARP.
- b. Valoraría opciones de inclusión en ensayo clínico.
- c. Valoraría tratamiento con eribulina.
- d. Solicitaría estudio de BRCA 1/2 somático para valorar tratamiento con inhibidores de PARP.



SOLUCIÓN:

La afirmación incorrecta sería la d.

JUSTIFICACIÓN:

Sería interesante el estudio de BRCA1/2 en línea germinal para poder plantear el tratamiento con inhibidores de PARP, ya que han demostrado incrementos en SLP y un perfil de toxicidad favorable en pacientes con CM avanzado con mutación en BRCA1/2 en línea germinal. No existe todavía evidencia sobre el valor del tratamiento con inhibidores de PARP en el caso de mutaciones somáticas en BRCA1/2, y, por tanto, no puede recomendarse ese tratamiento. La inclusión en ensayos clínicos es siempre una opción interesante en este tipo de tumor, y eribulina puede ser una opción terapéutica en 2^a línea de tratamiento.

3.4 MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Objetivos



Criterios de valoración de la respuesta por imagen (RECIST).



Criterios de evaluación de la toxicidad de las terapias sistémicas (CTCAE).



Claves de la monitorización del CM durante el tratamiento activo, parámetros clínicos y pruebas de imagen a considerar en el seguimiento de pacientes con enfermedad diseminada.



Periodicidad recomendada en la monitorización de las pacientes con CM diseminado.

Introducción

Durante el tratamiento del CM metastásico es fundamental la monitorización de los síntomas de la enfermedad, así como del volumen tumoral para determinar el beneficio del tratamiento. La evaluación incluye el examen físico, la anamnesis, analítica general con hemograma y bioquímica (función hepática y renal, ionograma, fosfatasa alcalina y calcio), estudios de imagen y marcadores en sangre.

Es fundamental hacer un adecuado balance entre el control de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento pautado con la información procedente de todas estas fuentes, que en ocasiones puede resultar contradictoria (1).

La progresión de la enfermedad se puede definir en varias dimensiones bien por crecimiento o empeoramiento de la enfermedad en áreas previamente conocidas o bien por aparición de nuevas lesiones.

Hay datos que pueden orientarnos a sospechar que la terapia empleada es ineficaz como son el empeoramiento sintomático (dolor, disnea...), el empeoramiento del estado funcional, la pérdida de peso no justificada, empeoramiento del perfil hepático, hipercalcemia, cambios radiológicos (TC, gammagrafía ósea, PET/TC) o aumento de marcadores tumorales.

Para objetivar la respuesta se han definido unos criterios que se emplean de manera estándar en los ensayos clínicos pero que pueden ser de utilidad en la práctica asistencial y clasifican la respuesta en : estabilidad de la enfermedad, progresión o respuesta tumoral. Se recomienda intentar usar el mismo método para la evaluación de la enfermedad (1). Dentro de las posibles pruebas a realizar se incluyen:

TC toraco-abdomino-pélvico: se recomienda como prueba de imagen a realizar basalmemente y a lo largo del curso del tratamiento. En caso de que no pueda emplearse contraste, a veces puede complementarse con una ecografía o RMN abdominal para valorar la presencia de enfermedad hepática. La ecografía abdominal puede tener especial interés también en la evaluación de pacientes con sospecha de patología obstructiva de la vía biliar.

La RMN es la mejor técnica para explorar el SNC, pero el costo, la duración del procedimiento y su disponibilidad pueden ser limitantes para que se trate de la exploración fundamental en la monitorización de la respuesta. La TC craneal con contraste es otra alternativa para explorar el SNC. Tras el tratamiento de la enfermedad en SNC hay que considerar su evaluación periódica, así como ante la presencia de nuevos signos o síntomas neurológicos. La RMN es de elección en la evaluación de la sospecha de compresión medular y de la posible afectación del plexo braquial.

Radiología convencional: es una técnica rápida, de fácil lectura y bajo costo que no precisa preparación específica, puede ser especialmente útil en definir fracturas en el caso de pacientes con enfermedad ósea, para el seguimiento de derrames pleurales en algunas pacientes, o en la detección de complicaciones como neumonitis tóxicas, neumonías infecciosas.

Los estudios de imagen funcional como las **gammagrafías óseas (GO) y la PET TC** son en ocasiones controvertidos para valorar la respuesta. Las GO particularmente pueden mostrar un aumento de captación como consecuencia de la respuesta inicial (efecto flare) que puede confundirse con progresión en las primeras exploraciones tras iniciar un nuevo tratamiento (1), se sugiere realizarla conjuntamente con otra prueba de imagen (TC, RMN o radiografía simple) para poder detectar la progresión con mayor exactitud (2). El efecto flare suele producirse en los 1-4 meses del inicio del tratamiento tanto con terapia hormonal como con quimioterapia, puede tener como consecuencia un aumento del dolor óseo, e incluso hipercalcemia o aumento de MTs, ha de distinguirse de una verdadera progresión de la enfermedad. Por otra parte, la GO puede no identificar las lesiones exclusivamente líticas. La evaluación de la PET TC en ausencia de unos estándares validados y reproducibles es controvertida para la monitorización de la respuesta de pacientes con CM metastásico (1, 3), en este sentido GEICAM recomienda limitar su uso a situaciones clínicas en que exista una sospecha razonable de progresión no evidenciada por otras técnicas de imagen (2). Haciendo un análisis sistemático comparativo del valor de las distintas técnicas de imagen para la evaluación de la respuesta en pacientes con CM metastásico, se pone de manifiesto que la evidencia en este sentido es limitada para poder mostrar preferencia por alguna de las alternativas específicamente (4, 5).

En cuanto al uso de los **marcadores tumorales (MTs) plasmáticos (CEA, CA 15-3 y CA 27-29)**, no existe evidencia suficiente para que la elevación de los MTs se considere diagnóstica de fallo de tratamiento en CM metastásico, particularmente si esta elevación se produce en las primeras 4-6 semanas del inicio de un nuevo esquema terapéutico. Por lo tanto, no se recomienda un cambio de estrategia exclusivamente basado en la elevación de MTs, no se ha demostrado que el cambio precoz de la terapia tenga impacto en la SG. Si se recomienda, ante una elevación progresiva y mantenida de los MTs, proceder a un seguimiento más estrecho y una re-estadificación de la enfermedad de la paciente (2, 4), los MTs pueden ser de ayuda en el seguimiento de pacientes con enfermedad no medible (4). Sin embargo, dado que la recomendación para su uso se basa en la experiencia clínica de paneles de expertos en ausencia de estudios clínicos diseñados para evaluar su utilidad clínica puede ser razonable, según ASCO, incluso no utilizarlos como herramienta para la monitorización del CM metastásico (6).

Actualmente no se recomienda cambiar el tratamiento en base a la detección de cambios en marcadores tumorales circulantes (CTCs y ctDNA) en CM metastásico. Múltiples estudios han sugerido el papel pronóstico de las CTCs en este contexto, pero el único estudio que ha explorado el papel del cambio en los niveles de las CTCs tras el primer ciclo de tratamiento (SWOG S0500) como herramienta para orientar un cambio de esquema terapéutico no ha demostrado impacto en SLP ni SG (3, 6-8).

Un reciente estudio del Gruppo Italiano Mammella que explora las controversias sobre la monitorización del CM metastásico en tratamiento sistémico nos indica que la técnica de imagen preferida para el seguimiento es la TAC, y que los factores que más influyen en la estrategia de monitorización seleccionada son el estado funcional, la biología de la enfermedad, las contraindicaciones para la realización de técnicas específicas, la presencia de enfermedad medible y el perfil de toxicidad del fármaco empleado (9).

Definición de periodicidad de la monitorización

La frecuencia óptima para repetir los estudios a lo largo de la evolución del CM metastásico no está firmemente establecida, se basa en los protocolos empleados en los ensayos clínicos y recomendaciones de expertos.

En todo caso se recomienda adaptarla al tipo de terapia empleada, balanceando el riesgo entre evitar la toxicidad innecesaria de una terapia potencialmente ineficaz y el riesgo asociado a cada una de las exploraciones incluido su costo. En todo caso ante la sospecha de una potencial progresión se recomienda adelantar el intervalo previsto.

La guía GEICAM se decanta por recomendar un intervalo de cada 3-4 meses, las guías SEOM recomiendan hacerlo cada 2-3 meses (4), mientras que las guías NCCN especifica el intervalo en función de la terapia, de la biología de la enfermedad y de la prueba a realizar (ver figura 1).

Suggested intervals of follow-up for patients with metastatic disease²

	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

²In patients who have long-term stable disease, the frequency of monitoring can be reduced.

Figura 1 Intervalos y estudios sugeridos por las guías NCCN para la monitorización de pacientes con CM metastásico durante el tratamiento (10).

Criterios de valoración de la respuesta por imagen RECIST en CM metastásico

Por analogía con los ensayos clínicos los criterios RECIST suelen ser el estándar de evaluación de la respuesta en la práctica clínica (10, 11). No son los únicos validados, con anterioridad se han empleado los criterios de la OMS (12) y están en desarrollo nuevos criterios de respuesta inmune (13) que serán aplicables para el CM cuando dicho abordaje terapéutico se generalice.

Hay una primera clasificación de la enfermedad metastásica de acuerdo a las consideraciones de la clasificación RECIST, se considerará enfermedad medible la presencia de al menos una lesión que pueda ser adecuadamente medida en al menos una dimensión con un diámetro mayor de >20 mm con técnicas convencionales o >10 mm con TC, por el contrario se considerarán lesiones no medibles todas las demás lesiones incluyendo de menor tamaño, la enfermedad ósea, carcinomatosis leptomeningeal, ascitis, derrame pleural o pericárdico, linfangitis cutánea o pulmonar, o enfermedad inflamatoria de la mama. Una vez definidas las lesiones existentes, se identificarán las lesiones diana (todas las lesiones medibles hasta un máximo de 2 lesiones por órgano y 5 lesiones en total representativas de los órganos afectados) y las lesiones no diana que serán todas las demás (incluyendo las medibles que exceden de dos por órgano o del total de 5 y las no medibles). La suma de los diámetros de todas las lesiones diana será registrada de entrada y será usada como referencia, todas las lesiones han de ser documentadas basalmente y durante el seguimiento.

De acuerdo con los criterios RECIST las definiciones para la evaluación de la enfermedad diana son:

Respuesta completa

Desaparición de todas las lesiones diana, cualquier ganglio linfático (diana o no diana) debe tener una reducción en su eje corto a < 10mm.

Respuesta parcial

Reducción de al menos el 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros basal.

Progresión de la enfermedad

Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la menor suma durante el estudio (incluye la basal si esta es la más pequeña a lo largo del estudio). Además del incremento del 20% la suma debe demostrar también un incremento absoluto de al menos 5 mm.

Enfermedad estable

No existe ni una reducción suficiente para calificarlo como respuesta parcial ni un aumento suficiente para calificarlo de progresión tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio.

Las definiciones para la enfermedad no diana serían según los criterios RECIST:

Respuesta completa

Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de los niveles de MTs. Todos los ganglios linfáticos deben ser no patológicos en términos de tamaño (su eje corto a < 10mm).

No respuesta completa / No progresión de la enfermedad

Persistencia de una o varias lesiones no diana y/o mantenimiento de los MTs por encima de los límites normales.

Progresión de la enfermedad

Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.

Para proceder a la evaluación completa de la enfermedad se tendrán en cuenta los datos de respuesta tanto de la enfermedad diana como de la no diana, y la aparición de nuevas lesiones como indica la figura 2.

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

Figura 2 Categorización final de la respuesta en pacientes con enfermedad diana (con/sin no diana) de acuerdo con la evolución de las lesiones existentes y la presencia o no de nuevas lesiones según los criterios RECIST 1.1 (14).

Criterios de valoración de la toxicidad (CTCAEs)

Para estandarizar las definiciones de los eventos adversos de los pacientes en tratamiento antineoplásico, incluyendo las pacientes con CM metastásico, el NCI del NIH americano elabora una guía denominada CTCAE. Desde abril de 2018 está vigente la versión 5.0 (15). Estos criterios se emplean para la administración y dosificación de la terapia de modo que exista una consistencia en la definición de la toxicidad relacionada con el tratamiento. En general la toxicidad se grada como leve (G1), moderada (G2), grave (G3) y amenazante para la vida (G4), la muerte se consigna como G5. Existen múltiples categorías referidas a los distintos órganos y aparatos, siendo un 10% de los ítems síntomas reportados por los médicos basados en la anamnesis.

Bibliografía

- 1 NCCN Guidelines. Breast Cancer (Version 3.2018).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast
- 2 Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Madrid: Comuniland; 2015.
- 3 Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. Clin Transl Oncol. diciembre de 2015;17(12):946-55.
- 4 Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. The Breast. febrero de 2015;24(1):3-11.
- 5 Gold LS, Lee CI, Devine B, Nelson H, Chou R, Ramsey S, et al. Imaging Techniques for Treatment Evaluation for Metastatic Breast Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [citado 5 de noviembre de 2018]. (AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253155/>
- 6 Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2015;33(24):2695-704.
- 7 Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating Tumor Cells and Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: SWOG S0500. Journal of Clinical Oncology. noviembre de 2014;32(31):3483-9.
- 8 Alunni-Fabbroni M, Müller V, Fehm T, Janni W, Rack B. Monitoring in Metastatic Breast Cancer: Is Imaging Outdated in the Era of Circulating Tumor Cells? Breast Care (Basel). febrero de 2014;9(1):16-21.
- 9 Bonotto M, Basile D, Gerratana L, Pelizzari G, Bartoletti M, Vitale MG, et al. Controversies in monitoring metastatic breast cancer during systemic treatment. Results of a GIM (Gruppo Italiano Mammella) survey. The Breast. agosto de 2018;40:45-52.
- 10 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. enero de 2009;45(2):228-47.
- 11 RECIST 1.1 | RECIST [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2018].
<http://recist.eortc.org/recist-1-1-2/>
- 12 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1 de enero de 1981;47(1):207-14.

- 13** Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 1 de marzo de 2017;18(3):e143-52.
- 14** 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). *European Journal of Cancer*. enero de 2009;45(2):228-47.
- 15** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2018].
- 16** Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Septiembre de 2014;25 Suppl 3:iii124-137.

3.5 PAPEL DEL TRATAMIENTO LOCAL EN LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Objetivos



Conocer el impacto que tiene el tratamiento de la enfermedad primaria en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio IV de novo y saber identificar a qué pacientes les beneficia más.



Saber las indicaciones de tratamiento local de los distintos sitios metastásicos más frecuentes en esta entidad.

Tratamiento local del tumor primario en cáncer de mama estadio IV de novo

Los pacientes diagnosticados de cáncer de mama estadio IV son por definición incurables.

La supervivencia media para pacientes con cáncer de mama en estadio IV es de 18 a 24 meses, aunque el rango va desde unos pocos meses hasta muchos años (1).

Aunque el tratamiento sistémico es el pilar del tratamiento del cáncer de mama metastásico, el tratamiento local del tratamiento primario, así como el tratamiento local específico para la metástasis (cirugía, ablación por radiofrecuencia, crioterapia y radioterapia) puede paliar los síntomas y prevenir las complicaciones relacionadas con el cáncer.

Aunque faltan aún datos prospectivos, existen algunas evidencias que sugieren un potencial para prolongar la supervivencia si tratamos el tumor primario (2).

El manejo local del tumor primario en general no se realiza a no ser que haya algún

síntoma que paliar. Si bien la evidencia retrospectiva sugiere un posible beneficio en la supervivencia, los datos prospectivos no muestran un beneficio claro. Los estudios prospectivos que evaluaron el efecto de la resección quirúrgica del tumor primario mostraron resultados variables, posiblemente debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes estudiadas.

En un ensayo de India, 350 mujeres con cáncer de mama metastásico de novo que lograron una respuesta parcial o completa a la quimioterapia basada en antraciclinas fueron asignadas al azar a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora y radioterapia (RT) postoperatoria) versus ningún tratamiento locorregional (3).

No hubo diferencias entre los dos grupos con respecto a la supervivencia global (19,2 versus 20,5 meses en el grupo control). El tratamiento locorregional resultó en una mejoría en la supervivencia libre de progresión locorregional pero empeoró la supervivencia libre de progresión a distancia. En este estudio, el tratamiento hormonal y el tratamiento ant-HER2 estaba permitido, pero la mayoría de las mujeres no los recibieron. No está claro si el tratamiento locorregional hubiera mejorado la supervivencia si se hubieran administrado estos tratamientos sistémicos.

En otro estudio del registro de Estados Unidos en el que 94 mujeres que respondieron al tratamiento de primera línea fueron asignadas al azar al manejo local del tumor primario o no, los datos preliminares sugieren que no hay diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos (4).

Por el contrario, en un ensayo turco en el que los pacientes con cáncer de mama metastásico fueron asignados aleatoriamente en el momento del diagnóstico para cirugía o no, se observó un beneficio con la cirugía (5). Este diseño difiere de los estudios anteriores en que los pacientes solo se incluyeron si habían experimentado una respuesta al tratamiento sistémico. En este ensayo, 274 mujeres con cáncer de mama metastásico de novo fueron asignadas al azar al tratamiento local (mastectomía o CC más RT) seguido de terapia sistémica versus terapia sistémica solamente (5). Las pacientes tratadas con manejo local experimentaron una mejora en la supervivencia a cinco años con el tratamiento locorregional (46.4 versus 26.4% HR 0.66, IC 95% 0.49-0.88).

En un análisis de subgrupos, los pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativos, menores de 55 años y aquellos con metástasis óseas solitarias parecían obtener el mayor beneficio del tratamiento local.

Los estudios retrospectivos sugieren que la cirugía del tumor primario mejora la supervivencia, aunque es probable que su interpretación sea limitada debido al sesgo de selección de pacientes.

En un metanálisis de 10 estudios (6) que incluyó a 28.693 mujeres con cáncer de mama en estadio IV, las mujeres que se sometieron a una resección del tumor primario tenían más probabilidades de sobrevivir tres años en comparación con las mujeres que no se

sometieron a cirugía (40 versus 22%; cociente de probabilidad [OR] 2,32; IC del 95%: 2,08 a 2,60; p < 0,01).

Las mujeres sometidas a resección quirúrgica tenían más probabilidades de tener tumores más pequeños y una enfermedad metastásica menos extensa, lo que aumenta la posibilidad de sesgo de selección en este estudio (es decir, es más probable que se ofrezca cirugía a pacientes con poca carga de enfermedad) (1, 7-9).

En otra revisión de 19.464 pacientes con cáncer de mama, se mostró que el beneficio de supervivencia asociado a la cirugía se limitaba a pacientes que recibieron quimioterapia inicialmente (7). Esto sugiere que los pacientes que tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial son seleccionados para proceder a la cirugía, lo que también supone un sesgo de selección.

Estudios en marcha como el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) E2108, están evaluando la supervivencia global así como la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama estadio IV que se someten a cirugía del tumor primario (NCT01242800).

Los pacientes que presentan metástasis sintomáticas con dolor no controlable, pérdida de la función o una emergencia oncológica (compresión medular, efecto de masa debido a metástasis cerebrales, fractura patológica debida a metástasis óseas), son candidatos a intervención local urgente para aliviar los síntomas y preservar la capacidad funcional. El objetivo de este tratamiento es paliativo para aliviar los síntomas y estabilizar al paciente, no prolongar la supervivencia.

Para los pacientes que no presentan metástasis sintomáticas, el tratamiento sistémico sin intervención quirúrgica suele ser el tratamiento más adecuado.

En ausencia de datos concluyentes, algunos expertos utilizan el tratamiento sistémico solo para pacientes asintomáticos y otros utilizan un enfoque individualizado para el paciente asintomático, que ofrece tratamiento local a aquellos con factores de buen pronóstico, aunque esto no se considere un tratamiento estándar en este momento. Es muy importante el estado general del paciente (ECOG 0-1).

El análisis multivariante de los resultados del tratamiento local sugiere que los pacientes con enfermedad metastásica limitada, es decir, lesiones solitarias o pocas lesiones detectables (enfermedad oligometastásica) y limitadas a un solo órgano, tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento local que aquellos con metástasis múltiples (10-12).

Un intervalo libre de enfermedad (ILE) largo, es decir, el período de tiempo entre el tratamiento inicial del cáncer de mama y el desarrollo de oligometástasis a distancia, puede augurar un mejor pronóstico con tratamientos locales (13).

El ILE que discrimina entre resultados favorables y desfavorables no está claro, aunque un rango aceptable es de dos a cinco años.

Es importante seleccionar el caso para que la cirugía sea realizada con éxito y se consigan márgenes quirúrgicos libres ya que los márgenes positivos se asocian con peores resultados en la mayoría de las series.

Técnicas de tratamiento local

La cirugía y la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), o ambas, se emplean principalmente en pacientes con cáncer de mama oligometastásico.

La ablación por radiofrecuencia (RFA) es un tratamiento alternativo a la SBRT para tumores hepáticos pequeños (< 3 cm) que no estén cerca de los vasos principales, estructuras biliares o el diafragma (14).

Tratamiento local de las metástasis cerebrales

Para la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales, debe emplearse un tratamiento local como la resección quirúrgica, la radiocirugía estereotáctica (SRS) o la radioterapia holocraneal (WBRT).

Cuando es posible, se usa SRS en lugar de WBRT para reducir la toxicidad. El riesgo de recaída en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con cáncer de mama varía significativamente según el estadio de la enfermedad.

Las metástasis cerebrales sintomáticas se diagnostican en el 10-16% de los pacientes con cáncer de mama metastásico. Los factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de recaída del SNC incluyen la edad de menos de 40 años, las metástasis pulmonares y la ascendencia afroamericana (15).

Además, el subtipo de cáncer de mama parece estar asociado con la incidencia de metástasis cerebrales (16, 17). El riesgo de metástasis cerebrales a los 10 años es del 0.7% en el Luminal A frente al 12% en el HER2.

Con el tiempo, hasta la mitad de los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo desarrollarán metástasis cerebrales. Que exista una tasa más alta de eventos del SNC está probablemente relacionado con el aumento de la supervivencia de estas pacientes, junto con la imposibilidad del trastuzumab para cruzar la barrera hematoencefálica.

Los pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen un mayor riesgo de metástasis. La incidencia acumulada a cinco años de metástasis cerebrales como primer sitio de recurrencia fue del 3, 5 y 10% con enfermedad en estadio I, II y III, respectivamente (18).

En otros estudios, la incidencia de metástasis cerebrales en cáncer de mama metastásico oscila entre el 25 y el 46 por ciento (19, 20).

El enfoque del tratamiento primario de los pacientes con metástasis cerebrales es estándar, independientemente del tipo de cáncer primario, con distintas opciones basadas en el pronóstico del paciente (21).

Para pacientes con un pronóstico favorable, es decir, (Karnofsky Performance Score [KPS] 70 o superior , edad < 65 años, tumor primario controlado y metástasis extracraneales controladas o ausentes), está indicado un tratamiento agresivo.

Si solo hay una lesión metastásica, procederemos a la resección quirúrgica si es técnicamente posible. La radiocirugía estereotáctica postoperatoria (SRS) o la WBRT también están indicadas para reducir el riesgo de recidiva.

El grupo cooperativo N107C / CEC.3 estudió aleatoriamente pacientes con distintos tumores sólidos que tuvieron resección quirúrgica de una metástasis cerebral, a tratamiento posterior con WBRT o SRS a la cavidad de resección (22).

Los resultados preliminares no mostraron diferencias en la supervivencia global; sin embargo, hubo menos deterioro cognitivo con SRS.

Para los pacientes con un número limitado de metástasis cerebrales, incluidos aquellos que no son candidatos para resección quirúrgica, procedemos con SRS, siempre que la tecnología esté disponible. Algunos expertos recomiendan WBRT después de SRS para reducir el riesgo de recurrencias, pero otros no.

Varios estudios aleatorizados han examinado el resultado de pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos después de SRS con o sin WBRT (23-27).

En conjunto, estos no han demostrado diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos.

Los grupos que recibieron WBRT tuvieron tasas más bajas de recurrencia intracranial y menos necesidad de tratamiento de rescate; sin embargo, esto se vio contrarrestado por una menor calidad de vida y un deterioro en la neurocognición.

Por lo tanto, muchos expertos recomiendan la SRS en pacientes que presentan de una a cuatro metástasis cerebrales sin radioterapia holocraneal posterior.

Si la SRS no está disponible, se debe administrar WBRT.

Para los pacientes con mal pronóstico (por ejemplo, KPS < 70), el tratamiento más adecuado es la WBRT.

En este caso el control de los síntomas es de primordial importancia para los pacientes

con metástasis cerebrales. Esto incluye el control del edema peritumoral y del aumento de la presión intracranal.

Para las mujeres con metástasis cerebrales por ca de mama HER2, la administración de terapia sistémica puede retrasar el uso de la radioterapia y el riesgo asociado de toxicidad neurológica. Aunque se dispone de datos limitados, la combinación de lapatinib y capecitabina parece ser una alternativa razonable a la WBRT para estos pacientes, particularmente si el paciente está asintomático y con poca carga de enfermedad (28).

En pacientes seleccionados con un buen estado funcional, la SRS es una opción razonable para tratar metástasis recurrentes en el SNC (29).

En este estudio de 79 pacientes el 96% habían sido tratados inicialmente con radioterapia holocraneal y el 18% con resección quirúrgica. Aunque menos de la mitad tenía una enfermedad sistémica estable en el momento de la SRS, el 97% tenían KPS de al menos el 70%. La mediana de supervivencia libre de recidiva del SNC fue de seis meses (rango 4-11).

La mediana de supervivencia global fue de 10 meses (rango, 4 a 18).

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales está mejorando, y esto parece ser principalmente por el resultado de los avances en el tratamiento sistémico, que han conducido a un mejor control de la enfermedad fuera SNC. En series históricas, la supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales tratadas con WBRT era inferior a seis meses (30).

En comparación, un estudio retrospectivo de 112 pacientes con cáncer de mama diagnosticados con metástasis cerebrales entre 1997 y 2007 mostró una supervivencia media de 14,4 meses, siendo de 23,1 meses en los ca de mama HER2 positivos. Esto supera notablemente la mediana de las estimaciones de supervivencia de los pacientes tratados antes del uso generalizado de trastuzumab para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo (aproximadamente tres meses) y, por lo tanto, probablemente representa el efecto de un mejor control sistémico sobre la mortalidad por cáncer de mama (31).

Desafortunadamente, el pronóstico para los pacientes con metástasis cerebrales con cáncer de mama triple negativo sigue siendo malo.

Los sistemas de clasificación de pronóstico pueden ayudar a definir a los pacientes con pronóstico favorable frente a los de mal pronóstico para ayudar a decidir el tratamiento.

Estos sistemas incluyen el RPA (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis) y el GPA (graded prognostic assessment). La RPA se basa en

el estado general, la edad, el sitio del tumor primario y la presencia de metástasis extracraneales.

Se validó en 117 pacientes con cáncer de mama que fueron tratados con WBRT (32). Los pacientes con RPA Clase II tuvieron una supervivencia media más larga en comparación con aquellos con RPA Clase III (8 versus 3 meses, respectivamente).

Estudios recientes han indicado que los factores pronósticos para pacientes con metástasis cerebrales varían según la histología primaria (33).

El GPA específico para el cáncer de mama tiene en cuenta el estado general, la edad y el subtipo de cáncer de mama (33).

El tiempo medio de supervivencia por puntuación de GPA fue el siguiente:

0 a 1.0 - 3 meses (rango, 3-4)

1.5 a 2.0 - 8 meses (rango, 6-9)

2.5 a 3.0 - 15 meses (rango, 13 -16)

3.5 a 4.0 - 25 meses (rango, 23 -27)

Metástasis leptomeningeas

A pesar de las mejoras en el pronóstico de algunos pacientes con metástasis parenquimatosas cerebrales por cáncer de mama, el pronóstico de los pacientes con metástasis leptomenígeas (también llamada meningitis carcinomatosa) no ha cambiado de manera notable en la última década. La supervivencia global media de una serie retrospectiva de 68 mujeres con cáncer de mama metastásico con evidencia de metástasis leptomenígeas fue de 4 meses y la tasa de supervivencia a 1 año fue del 13% (33).

En una entidad de tan mal pronóstico a corto plazo, el tratamiento con RT paliativa se centra más en la irradiación holocraneal o de alguna lesión que produzca alguna sintomatología concreta que en la irradiación craneoespinal debido a que esta última produce muchos más efectos secundarios y es peor tolerada.

Tratamiento local de las metástasis óseas

Las metástasis óseas son una manifestación común de recaída a distancia de muchos tipos de cánceres sólidos, especialmente en el pulmón, la mama y la próstata. Hasta el 80 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollarán metástasis óseas dolorosas en la columna vertebral, la pelvis y las extremidades durante el curso de su enfermedad.

Los objetivos del tratamiento paliativo de las metástasis óseas son el alivio del dolor, la preservación de la función y el mantenimiento de la integridad esquelética.

Cuando el dolor en los huesos se limita a un solo sitio o a un número limitado de sitios, la RT puede proporcionar alivio del dolor en el 60 al 85% de los casos (34).

Aunque el tratamiento puede ser efectivo para pacientes con dolor leve, moderado o intenso, la intervención temprana puede ser útil para mantener la calidad de vida y minimizar los efectos secundarios de los medicamentos analgésicos.

Radioterapia externa

La RT es efectiva en el alivio parcial o completo del dolor en la mayoría de los pacientes con metástasis óseas, aunque en algunos pacientes puede producirse un empeoramiento transitorio del dolor. Esto ocurre típicamente en los primeros días después de la RT, y el brote de dolor generalmente dura uno o dos días.

Para la mayoría de los pacientes con metástasis óseas dolorosas no complicadas (es decir, sin un componente de partes blandas o fractura inminente), se prefiere utilizar una fracción única de 8 Gy para el área afectada.

Este tratamiento en dosis única es igual de efectivo que fraccionamientos más largos pero con una mayor tasa de retratamientos.

Para los pacientes con una esperanza de vida relativamente larga (seis meses o más), un régimen fraccionado (como 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en cinco fracciones) es una alternativa razonable debido a la menor necesidad de retratamiento (34).

La efectividad de una fracción única de 8 Gy en comparación con cursos fraccionados más largos se obtiene de los datos obtenidos en ensayos aleatorizados.

En un ensayo multicéntrico holandés, 1171 pacientes con metástasis óseas dolorosas se asignaron al azar a 8 Gy en una dosis única o a 24 Gy en seis fracciones [35]. El beneficio paliativo fue similar en ambos grupos (control del dolor en 72 y 69 % de los pacientes, respectivamente), al igual que el tiempo de respuesta (mediana de tres semanas en ambos grupos). No hubo diferencia en la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Sin embargo, un número significativamente mayor de pacientes tratados con una sola fracción (25 frente al 7%) requirió un nuevo tratamiento.

En el ensayo de la RTOG 9714, 949 pacientes con cáncer de próstata o mama y metástasis óseas dolorosas se asignaron al azar a 8 Gy en una sola fracción o a 30 Gy en 10 fracciones (36). Se excluyeron los pacientes con compresión epidural de la médula espinal.

No hubo diferencias significativas en las tasas de alivio del dolor completo y parcial (66% en cada grupo), el uso de opioides o la incidencia de fracturas patológicas posteriores.

Sin embargo, los pacientes tratados con una sola fracción tenían el doble de probabilidades de requerir un nuevo tratamiento (18 versus 9 %).

En el 30 a 40 % de los pacientes sometidos a RT por una metástasis ósea dolorosa se produce un empeoramiento transitorio del dolor. Esto ocurre típicamente en los primeros días después de la RT, y el brote de dolor generalmente dura uno o dos días.

El tratamiento con dexametasona puede reducir la frecuencia de los brotes de dolor.

En un ensayo doble ciego, 298 pacientes con metástasis óseas dolorosas se asignaron al azar a dexametasona (8 mg al día durante cinco días comenzando una hora antes de una dosis única de 8 Gy de radiación) o placebo (37). La incidencia de brote de dolor disminuyó con la dexametasona en comparación con el placebo (26 versus 35%, p = 0,05).

En metástasis óseas sintomáticas que causan una fractura patológica que involucra los huesos largos u otros huesos que soportan peso, la fijación quirúrgica puede estar indicada antes de la RT para disminuir el dolor y facilitar la rehabilitación.

En otros casos, se puede recomendar la fijación profiláctica para prevenir fracturas patológicas o la estabilización quirúrgica de una columna inestable antes de la RT.

Los pacientes con fracturas inoperables y aquellos que están físicamente debilitados o con mal estado general, pueden lograr alivio del dolor solo con la RT paliativa.

Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT)

Es una forma de radioterapia muy precisa que puede dar dosis altas al tumor y que minimiza la radiación al tejido normal adyacente, ya sea en una sola fracción o en varias. Según la ASTRO, la SBRT debe reservarse principalmente para pacientes con dolor óseo persistente o recurrente después de la radioterapia externa.

En el caso de metástasis óseas sintomáticas de tumores relativamente resistentes a la RT como cáncer de células renales, melanoma o sarcoma, y especialmente en el contexto de metástasis vertebrales con extensión epidural se puede indicar la SBRT de

entrada, para poder alcanzar más dosis en el tumor sin dañar la médula.

La SBRT y la radiocirugía estereotáctica de fracción única (SRS) son seguras y eficaces para el tratamiento de las metástasis de la columna vertebral [38-40].

El papel de la SBRT para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas se ilustra mediante una serie extensa en la que se usó la SBRT (12.5 a 25 Gy, mediana de 20 Gy) para tratar a 393 pacientes (incluidos 93 con células renales y 38 con metástasis de melanoma), de los cuales el 69% había recibido RT previa [38].

El 86% de todos los pacientes experimentaron una mejoría del dolor a largo plazo. El control tumoral a largo plazo se logró en el 90% de las lesiones tratadas con SRS como modalidad de tratamiento primario. De los 32 pacientes con un déficit neurológico progresivo antes del tratamiento, 27 pacientes (84%) mejoraron clínicamente. Sin embargo, el uso de SBRT para tratar metástasis espinales puede estar asociado con un mayor riesgo de fractura por compresión vertebral, que es un efecto secundario agudo o subagudo temprano.

En una serie de 252 pacientes en los que 410 segmentos espinales fueron tratados con SBRT, se observaron 57 fracturas (14%), 27 de los cuales eran nuevas y 30 de ellos eran una progresión de las fracturas preexistentes [41].

El análisis multivariante sugirió que el riesgo era mayor en aquellos pacientes tratados con una fracción única de 20 Gy o más y en aquellos con una fractura basal, un tumor lítico o una deformidad de la columna vertebral.

En otro estudio de 448 pacientes (1070 cuerpos vertebrales), se observaron 127 fracturas por compresión vertebral (11.9%) en 97 pacientes que fueron potencialmente inducidas por la SBRT [42].

El análisis multivariante reveló que los pacientes con fracturas de compresión vertebral anteriores, neoplasias hematológicas primarias, lesiones de la columna torácica y lesiones líticas tuvieron tasas más altas de fractura.

Los pacientes tratados con dosis mayores de 18 Gy parecían tener una tasa de fractura más alta que los tratados con 16-18 Gy (3 de 31 versus 33 de 1030). El tiempo medio para desarrollar una fractura por compresión vertebral fue de 2,7 meses.

Tratamiento del dolor recurrente o persistente

Las opciones para pacientes con dolor óseo persistente o recurrente después del tratamiento con RT incluyen la reirradiación (especialmente si inicialmente se usó dosis única de 8 Gy), RT estereotáctica, ablación térmica o radiofármacos.

La reirradiación puede ser una opción útil para pacientes con metástasis óseas dolorosas si el tratamiento inicial no logra aliviar adecuadamente el dolor óseo o si hay una recaída posterior después de una respuesta inicial.

Un metaanálisis de siete estudios que incluyó a 2694 pacientes que fueron tratados inicialmente con RT por metástasis óseas dolorosas reveló que la reirradiación se usó posteriormente en 527, es decir el 20% de los pacientes (43).

El retratamiento produjo algún beneficio en términos de alivio del dolor en el 58% (95% IC 49-67).

Los datos más extensos provienen de un ensayo en el que 850 pacientes fueron asignados aleatoriamente a una sola fracción de 8 Gy o 20 Gy divididos en ocho fracciones de 2.5 Gy [44]. En total, 521 pacientes (61%) recibieron el tratamiento asignado y fueron evaluables para una respuesta al dolor dos meses después de completar la reirradiación.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al dolor (28 % de los que recibieron una sola fracción de 8 Gy versus 32 % de los que recibieron 20 Gy en ocho fracciones); esta diferencia estaba dentro de los límites predeterminados de no inferioridad.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas patológicas o compresión de la médula espinal, aunque hubo una tendencia hacia una disminución de la incidencia en los pacientes que recibieron el programa más largo.

La toxicidad aguda fue significativamente mayor en el brazo de 20 Gy una semana después del tratamiento en términos de pérdida de apetito, incidencia de vómitos, diarrea y eritema de la piel. No hubo diferencias en la calidad de vida global informada por el paciente dos meses después del tratamiento.

Metástasis pulmonares

Aunque la mayoría de las metástasis pulmonares son asintomáticas y no requieren intervención local, las que son sintomáticas o presentan riesgos para la función pulmonar pueden beneficiarse de los tratamientos locales.

En pacientes con cáncer de mama, la resección pulmonar puede ser diagnóstica y paliativa, ya que un número significativo de nódulos pulmonares solitarios en pacientes

con antecedentes de cáncer de mama no son metástasis de cáncer de mama.

Los pacientes seleccionados para resección pulmonar deben tener una evaluación pulmonar completa.

Algunos expertos recomiendan tratamiento local a un grupo seleccionado de pacientes asintomáticos con características de buen pronóstico, que son: metástasis solitarias (que ocurren en 10 a 25 % de los pacientes con cáncer de mama metastásico (45)), un ILE mayor de 36 meses, y tumores de mama con receptores hormonales positivos (46).

Estos pacientes tienen un pronóstico favorable, independientemente de si se realiza la cirugía, por lo tanto, algunos expertos prefieren evitar la morbilidad/mortalidad asociadas con tales procedimientos, particularmente en ausencia de datos aleatorizados.

Si bien no hay ensayos aleatorizados, las series de casos en pacientes seleccionadas con cáncer de mama que se someten a resección de metástasis pulmonares, muestran una supervivencia global a los cinco años que oscila entre el 30 y el 80 % y una supervivencia media que varía de 40 a 100 meses (47) .

Otros tratamientos para el manejo local de metástasis pulmonares incluyen la ablación por radiofrecuencia (RFA) y la SBRT, aunque las lesiones centrales pueden ser difíciles de alcanzar por RFA.

Metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas ocurren en más de la mitad de los pacientes con cáncer de mama metastásico. Suelen estar asociadas con una enfermedad diseminada y tienen un peor pronóstico que las metástasis óseas o de tejidos blandos.

Las indicaciones para el manejo local de las metástasis hepáticas incluyen dolor, sangrado refractario al tratamiento sistémico u obstrucción biliar.

Algunos expertos también recomiendan tratamiento local en pacientes asintomáticos seleccionados, aunque no hay datos prospectivos que comparen tratamiento local con tratamiento sistémico. Serían pacientes con compromiso hepático aislado, en particular aquellos con ca mama RH positivos, que tienen una función hepática normal, un buen estado general y un ILE prolongado (48).

La resección hepática y la SBRT son los métodos más utilizados. La elección entre una y otra depende de cuál preserva más la función hepática.

Para lesiones periféricas más grandes (> 5 cm), la cirugía a veces puede preservar más función que la SBRT. Por el contrario, para lesiones centrales, se suele preferir la SBRT.

Los datos para respaldar el tratamiento local provienen de una revisión retrospectiva sistemática de 19 estudios con 535 pacientes que se sometieron a una hepatectomía por cáncer de mama metastásico (49). La hepatectomía se realizó en pacientes con lesiones en su mayoría solitarias o con una mediana de dos lesiones (1-4). La mediana de supervivencia global fue de 40 meses (rango, 23 a 77 meses) con una supervivencia a 5 años después de la resección del 40% (49).

La RFA hepática se puede usar en pacientes seleccionados sola o en combinación con resección (50), particularmente en lesiones hepáticas solitarias menores de 3 cm de diámetro aunque los datos no son muy consistentes.

Se están explorando terapias locales alternativas para tratar las metástasis hepáticas aunque no está indicado su uso rutinario basado en los datos disponibles. Son la radioterapia interna selectiva (SIRT) o radioembolización, la inyección percutánea de etanol, la crioterapia, la quimioterapia de infusión arterial hepática, la quimioembolización arterial transhepática (TACE), y la terapia con láser intersticial. En general, hay menos datos sobre el uso de estas técnicas para el cáncer de mama metastásico que para los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal o cáncer hepatocelular primario. Además, ninguno de estos métodos se ha comparado directamente con la quimioterapia sistémica en el cáncer de mama metastásico.

Bibliografía

- 1 Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010; 161:83.
- 2 Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456.
- 3 Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1380.
- 4 King TA, Lyman J, Gonan M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #1006.
- 5 Soran A, Ozmen V, 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; 25:3141.
- 6 Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2828.
- 7 Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3384.
- 8 Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016; 151:424.
- 9 Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1146.
- 10 Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456.
- 11 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.
- 12 Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, et al. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:537.
- 13 Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4891.
- 14 Veltri A, Gazzera C, Barrera M, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METS) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal

- treatment of advanced disease. *Radiol Med* 2014; 119:327.
- 15 Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006; 17:935.
- 16 Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:153.
- 17 Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28:3271.
- 18 Dawood S, Lei X, Litton JK, et al. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118:4652.
- 19 Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120:753.
- 20 Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113:2638.
- 21 Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32:2100.
- 22 Brown PD, Ballman KV, Cerhan J, et al. N107C/CEC.3: A phase III trial of post-operative SRS compared with WBRT for resected metastatic brain disease. ASTRO Annual Meeting 2016: LBA-1
- 23 Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483.
- 24 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037.
- 25 Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31:65.
- 26 Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29:134.
- 27 Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology

- evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2012; 2:210.
- 28** Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14:64.
- 29** Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, et al. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: outcomes and prognostic factors. Cancer 2012; 118:2014.
- 30** Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:810.
- 31** Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Oncol 2008; 19:1242.
- 32** Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, et al. Brain metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:839.
- 33** Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30:419.
- 34** Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017; 7:4.
- 35** van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:528.
- 36** Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005; 97:798.
- 37** Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:1463.
- 38** Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976) 2007; 32:193.
- 39** Bishop AJ, Tao R, Rebueno NC, et al. Outcomes for Spine Stereotactic Body Radiation Therapy and an Analysis of Predictors of Local Recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92:1016.
- 40** Moussazadeh N, Lis E, Katsoulakis E, et al. Five-Year Outcomes of High-Dose Single-Fraction Spinal Stereotactic Radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 93:361.
- 41** Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on

- radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 2013; 31:3426.
- 42** Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L, et al. Analysis of the Factors Contributing to Vertebral Compression Fractures After Spine Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97:236.
- 43** Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:8.
- 44** Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:164.
- 45** Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:28.
- 46** Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456.
- 47** Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J, et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:1170.
- 48** Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127:383.
- 49** Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2011; 47:2282.
- 50** Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1059.

3.6 PECULIARIDADES DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD EN VIRTUD DE SU LOCALIZACIÓN

Objetivos



Aproximación al manejo de situaciones especiales en pacientes con CM avanzado enfocado a su contextualización dentro del algoritmo de manejo global de la enfermedad con especial atención al papel de la terapia sistémica.



Manejo multimodal de la paciente con CM avanzado y metástasis óseas, terapia sistémica con agentes modificadores del hueso.



Manejo multimodal de la paciente con CM avanzado y metástasis cerebrales, peculiaridades en CM HER2-positivo.



Manejo multimodal de la paciente con enfermedad oligometastásica.

Manejo del Cáncer de Mama con afectación ósea

La enfermedad ósea es la localización más frecuente de metástasis en cáncer de mama (CM), entre 60% y 80% de las pacientes con CM avanzado tendrán afectación ósea, siendo en el 25-40% de los casos la primera localización metastásica (1). De los diferentes subtipos las pacientes con CM receptor hormonal (RH)-positivo son las que más frecuentemente las muestran. Hay una población poco frecuente que incluye a las pacientes con metástasis óseas únicas, las pacientes con enfermedad ósea limitada. Un análisis reciente de la serie del MDACC con más de 1400 pacientes ve como los tumores RH-positivo/HER2-negativo representan el 78% de estos casos, la mediana de supervivencia global (SG) desde el diagnóstico era globalmente de 8.7 años, pero es muy variable según el subtipo de CM, siendo más desfavorable la evolución en los CM RH-negativo/HER2-positivo y RH-negativo/HER2-negativo (2, 3). De acuerdo a los datos del estudio Álamo 3 de GEICAM, el 58% de las pacientes con CM metastásico de novo tienen enfermedad ósea, y en los estadios I a III con posterior recaída sistémica la proporción desciende al 48% de las pacientes (4). Hasta el 13.6% de las pacientes con CM estadios I a III desarrollarán metástasis óseas durante los primeros 15 años del seguimiento (5). Además, según el registro nacional danés, las pacientes con metástasis óseas que desarrollan eventos relacionados con el esqueleto (SREs) tienen peor pronóstico que sino los padecen (6).

Las principales localizaciones de las metástasis óseas son la columna torácica (83.5%) y lumbar (78.4%), seguidas de la pelvis (74%) y sacro (62%), pared torácica (69%), extremidades inferiores (56%) y columna cervical (40%), siendo estas frecuencias variables según las series exploradas (7). Las metástasis óseas del CM pueden ser líticas, blásticas o mixtas.

La proporción de recaídas óseas es diferente según el subtipo de CM considerado, así los tumores RH-positivo presentan afectación ósea con más frecuencia (53.5%) que los tumores HER2-positivos (42.6%) o triple-negativo (39.1%) (4, 8).

Los datos del SEER muestran unos porcentajes diferentes pero que mantienen la tendencia por subtipos, 44.7% de las pacientes con CM RH-positivo/HER2-negativo tienen afectación ósea seguidas por el 10.8% de las pacientes con CM RH-positivo/HER2-positivo, el 6.6% de las pacientes con CM triple-negativo y el 4.5% en las pacientes con CM RH-negativo/HER2-positivo (9).

Dentro de los factores de riesgo clínico-patológicos asociados al desarrollo de metástasis óseas se ha señalado el papel de la afectación ganglionar y el subtipo intrínseco como algunos de los principales factores para el desarrollo de este tipo de recaídas, siendo una localización preferente para los tumores luminales como hemos mencionado previamente (10).

La fisiopatología de las metástasis óseas en CM es un proceso de múltiples pasos que implica complejas interacciones entre las células tumorales, las células de la médula ósea y las células residentes del propio hueso que tiene como resultado la alteración de la homeostasis normal del hueso (11, 12). El proceso comienza con la diseminación

de las células desde el tumor primario al hueso a través del torrente circulatorio, posteriormente estas colonizan el órgano, se establece un periodo de latencia variable, hasta el desarrollo de macrometástasis evidentes. En dicho proceso intervienen múltiples actores y mediadores (11, 13-15), dentro de los cuales además de citoquinas y factores de crecimiento influye la regulación sistémica endocrina del metabolismo óseo. Las metástasis óseas líticas en el CM son consecuencia del aumento de la resorción ósea, mientras que las metástasis blásticas (típicas, pero no exclusivas, del cáncer de próstata) se deben a una activación de los osteoblastos además de un aumento de la osteoclastogénesis (14, 16). El CM con frecuencia presenta lesiones mixtas.

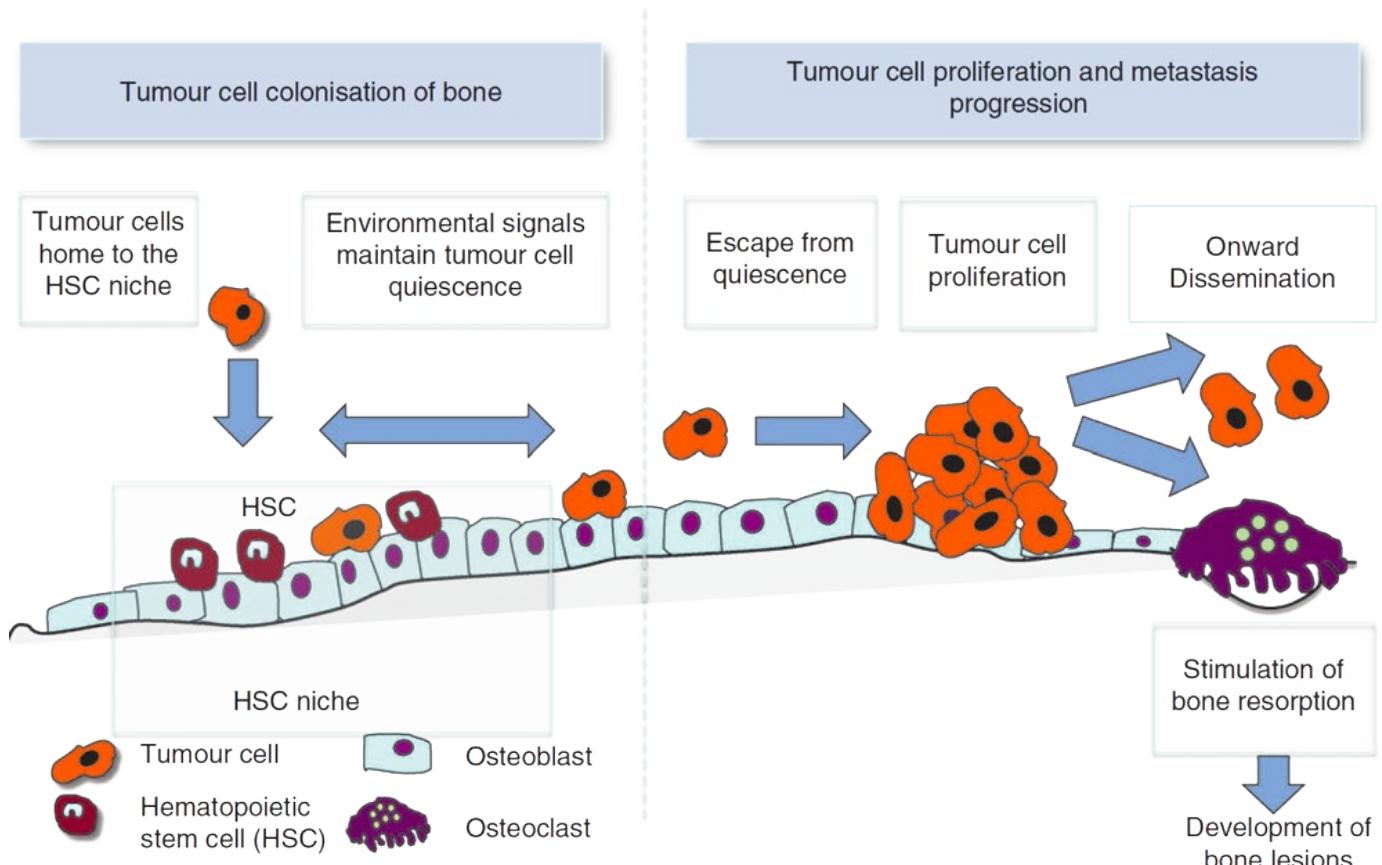


Figura 1 Representación esquemática de la fisiopatología de las metástasis óseas según Coleman et al (11).

El pronóstico de las metástasis óseas en CM es variable, parecen factores pronósticos de supervivencia en pacientes con enfermedad ósea exclusiva el intervalo libre de recurrencia, el número de metástasis óseas implicadas y el uso de terapia con bifosfonatos (17, 18)

Las consecuencias de las metástasis óseas en cáncer y en particular en CM son múltiples y multidimensionales. Como consecuencia de la enfermedad ósea se pueden producir dolor, compresión medular, hipercalcemia o fracturas que ulteriormente tienen consecuencias como la pérdida de autonomía de las pacientes, la necesidad de intervenciones quirúrgicas o de tratamiento con radioterapia, una reducción de la supervivencia y un aumento del costo sanitario.

El concepto de evento relacionado con el esqueleto (ERE) reúne a las complicaciones más frecuentes de las metástasis óseas e incluyen las fracturas patológicas, la necesidad de radioterapia o cirugía ortopédica, la compresión medular, o la hipercalcemia (19, 20). Las fracturas patológicas son los EREs más frecuentes en pacientes con CM (21).

La estrategia de tratamiento de la paciente con CM y metástasis óseas es un ejemplo del tratamiento multidisciplinar en CM, el tratamiento médico incluirá el tratamiento específico frente al CM con quimio, hormonoterapia o terapia dirigida y también debe considerar las terapias dirigidas al hueso (terapias anti-resortivas), pero igualmente importante es el tratamiento sintomático del dolor y los cuidados de soporte que precisan estas pacientes. Además del oncólogo médico, los oncólogos radioterápicos, traumatólogos, radiólogos intervencionistas y rehabilitadores tienen un papel destacado en el equipo de profesionales encargados del manejo de estas pacientes, como puede verse integrado en el algoritmo de manejo propuesto por el grupo japonés que se recoge en la figura 2 (22).

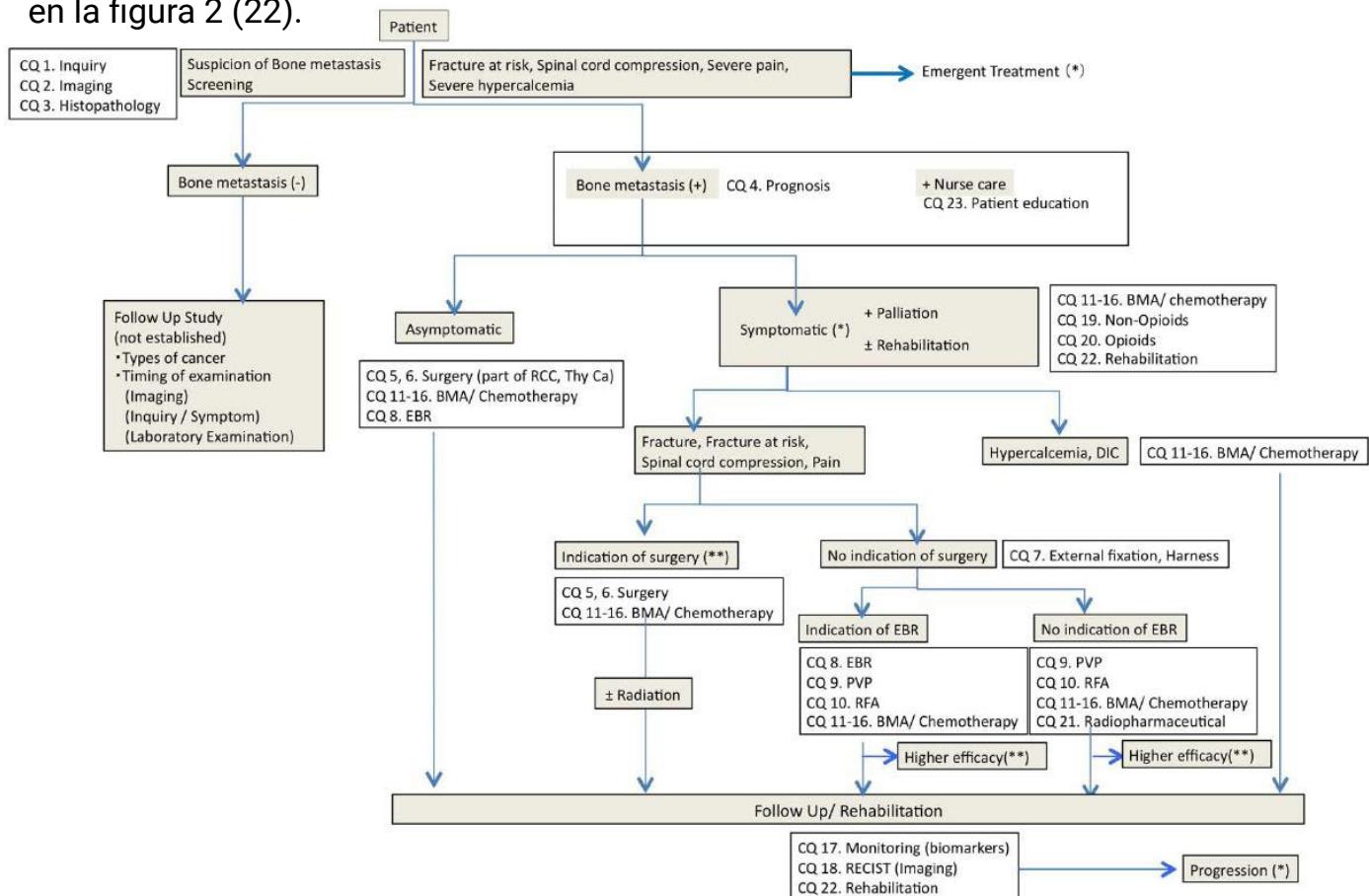


Figure 1 Clinical algorithm of diagnosis and treatment of bone metastasis guideline. BMA, bone-modifying agent; CQ, Clinical Question; DIC, disseminated intravascular coagulation; EBR, external beam radiation; PVP, percutaneous vertebroplasty; RCC, renal cell carcinoma; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumor; RFA, radiofrequency ablation; thy CA, thyroid cancer.

Figura 2 Propuesta de algoritmo de diagnóstico y tratamiento de las metástasis óseas de acuerdo con las recomendaciones publicadas por Shibata et al (22).

En cuanto al tratamiento sistémico con anti-resortivos, tanto el uso de ácido zolendronico (ZA), como de pamidronato y denosumab han demostrado beneficio en términos de disminución de EREs. La comparación de pamidronato frente a placebo demostró el valor de este agente anti-resortivo, retrasando el tiempo al primer ERE, reduciendo la tasa de

EREs y la tasa de mordibilidad esquelética (23, 24). Posteriormente, ZA en el grupo de pacientes con CM demostró reducir significativamente (20%) frente a pamidronato los EREs y numéricamente la incidencia de EREs individuales (25), una vez demostrada su actividad frente a placebo y sobre todo en pacientes con metástasis óseas líticas. Los principales eventos adversos asociados a ZA son el dolor óseo, náuseas, fatiga, pirexia y emesis, teniendo especial precaución en pacientes con insuficiencia renal, situación en que se precisa un ajuste de dosis. La comparación entre denosumab y ZA en pacientes con CM y metástasis óseas (26), demostró que el primero reducía un 18% el tiempo al primer ERE y un 23% el tiempo a los siguientes EREs, mejorando paralelamente los datos de calidad de vida, pero sin impacto en SLE ni SG. Las principales toxicidades asociadas son las reacciones de fase aguda, la hipocalcemia y la potencial relación con el desarrollo de osteonecrosis mandibular. Los bisfosfonatos orales pueden producir efectos adversos gastrointestinales hasta en el 2-10% de los casos, y las fracturas atípicas de fémur son otro efecto adverso que se está reportando con el empleo de bisfosfonatos (riesgo absoluto de 11 por 10,000 persona-año con bisfosfonatos). En el meta-análisis de la Cochrane (27), sobre más de 37,000 pacientes con CM, los bisfosfonatos demostraron reducir el riesgo de desarrollar EREs, retrasar el tiempo hasta el desarrollo de un ERE y reducir el dolor óseo en comparación con placebo o control. Las guías recomiendan valorar el uso de anti-resortivos en pacientes con CM diseminado y metástasis óseas (11, 28), el uso de denosumab sobre ZA teniendo en cuenta su mayor beneficio en términos de reducción de eventos óseos y la comodidad de la administración vía sc (29). No se recomienda el uso de terapia anti-resortiva en mujeres con CM metastásico sin evidencia de enfermedad ósea con intención preventiva (28). Las últimas recomendaciones de ASCO sobre el uso de agentes anti-resortivos en CM metastásico concluyen, sin embargo, que no hay evidencia suficiente para preferir un fármaco modificador del hueso sobre otro en este escenario (30). La revisión odontológica previa al tratamiento con anti-resortivos, el evitar procedimientos dentarios y manipulaciones del hueso mandibular durante el tratamiento anti-resortivo, y el soporte con calcio y vitamina D son recomendaciones a tener en cuenta cuando se emplean estos fármacos.

Recientemente, se han publicado datos de estudios que pretenden optimizar la duración y frecuencia del tratamiento dirigido al hueso. A los datos del estudio ZOOM (31) y CALGB 70604 (32), de no inferioridad, se han añadido recientemente los del estudio OPTIMIZE-2 con más de 400 pacientes, demostrando la no inferioridad del uso de ZA a una dosis de 4 mg cada 12 semanas en pacientes que hayan recibido 1 año de tratamiento (al menos 9 dosis) cada 4 semanas vs el mantenimiento del mismo esquema cada 4 semanas, en términos de proporción de EREs (29, 33).

De este modo, existen ya datos de que un esquema menos intenso de ZA parece seguro manteniendo su eficacia en prevención de ERE.

Quedan preguntas abiertas como cuál es el esquema óptimo con denosumab, la identificación de marcadores de resorción ósea que nos puedan ayudar a guiar el tratamiento o si debe modificarse el régimen de tratamiento en caso de desarrollarse EREs, que aún no están resultas para su aplicación en la práctica diaria de pacientes con CM y metástasis óseas.

La utilidad e indicación de los tratamientos locales en el CM con metástasis óseas se han revisado extensamente en la unidad inmediatamente anterior (M3U5). En este sentido resulta importante recordar el papel que tienen las terapias locales en el manejo de la compresión medular secundaria a metástasis óseas en pacientes con CM cuyo método diagnóstico de imagen de elección es la RMN de columna y cuyo tratamiento comprende el uso de corticoterapia a dosis altas, el manejo del dolor y la radioterapia con/sin cirugía con rehabilitación específica posterior. Su diagnóstico y tratamiento precoces reducen el dolor y previenen la potencial perdida funcional irreversible. Su manejo específico ha sido recientemente revisado por Lawton et al (34).

El tratamiento con radionúclidos de las metástasis óseas por CM es poco habitual en la práctica clínica en pacientes con CM y afectación ósea, su indicación ha de ser sopesada frente al riesgo de mielosupresión y pancitopenia en pacientes que presentan expresión gammagráfica, dolor óseo intolerable y progresión tumoral tras múltiples terapias estándar. Dentro de las opciones destaca el samario-153 o el estroncio-89 (35), y se encuentran en marcha actualmente estudios con radio-223 específicamente en pacientes con CM.

Manejo del Cáncer de Mama con afectación del SNC

Dentro de los posibles orígenes de metástasis en SNC, el CM es uno de los más comunes (el segundo en frecuencia globalmente). En la medida que las pacientes con CM avanzado prolongan su supervivencia, la incidencia de enfermedad en SNC aumenta. Mientras que la frecuencia de afectación de inicio en SNC es baja, entre el 10-30% pueden llegar a desarrollarla a lo largo de la evolución de su enfermedad. Uno de los factores asociado al riesgo de desarrollar enfermedad en SNC es el subtipo de CM de modo que las pacientes con tumores HER2 positivos y CM triple-negativo tienen una incidencia mayor (36-39). El SNC se está reportando como primera localización de recaída en pacientes con CM HER2 positivo tratadas con trastuzumab bien en adyuvancia (40, 41) o como terapia de la enfermedad avanzada (42-44). Probablemente esta elevada tasa de eventos en SNC se deba a el aumento de supervivencia de las pacientes por el control más efectivo de la enfermedad extra-cerebral y la limitación de trastuzumab para atravesar la barrera hemato-encefálica. Recientemente se ha actualizado la guía ASCO de recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad HER2-positiva y metástasis cerebrales (45). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cerebrales son la edad joven (según las series consideradas), el subtipo tumoral y la afectación axilar (46). La supervivencia dependerá de los factores pronósticos, el subtipo tumoral, el estado funcional y el tratamiento empleado (47-49). Los mecanismos subyacentes a la recaída del CM en SNC están siendo dilucidados pero aun quedan múltiples lagunas por aclarar con la ayuda de modelos animales y preclínicos (50-52).

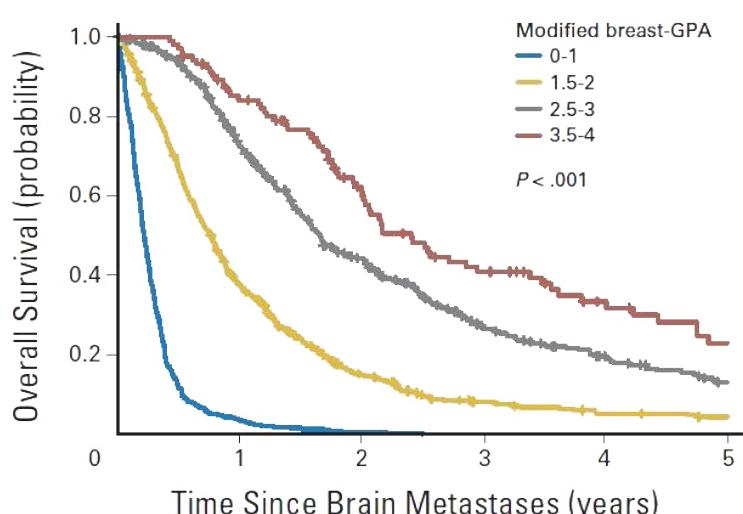
Hasta en el 60-70% de los casos las pacientes con CM y metástasis cerebrales son sintomáticas. Los síntomas más comunes en pacientes con metástasis cerebrales son la cefalea, náuseas, vómitos, hemiparesia, alteraciones visuales, y convulsiones. La mayoría de pacientes tienen metástasis múltiples, siendo el cerebelo y los lóbulos

frontales las localizaciones más frecuentes (49). Los estudios de imagen son claves en el diagnóstico de las metástasis cerebrales. La TC puede informar sobre la presencia de hemorragia intracraneal, herniación, efecto masa e hidrocefalia y como prueba de imagen inicial está recomendada. La RMN con contraste es más sensible que la TC sobre todo para lesiones en fosa posterior y metástasis de pequeño tamaño, permitiendo una mejor caracterización (50). El seguimiento por imagen rutinario en pacientes con CM en ausencia de síntomas para la detección precoz de la recaída no está recomendado, si bien se indica a los clínicos que el umbral para la solicitud de un estudio de imagen cuando existen síntomas neurológicos sea bajo, especialmente en pacientes con enfermedad HER2-positiva (45, 53).

El manejo multidisciplinar de las pacientes con CM y metástasis en SNC es clave para poder mejorar los resultados. Dentro de las posibilidades de tratamiento local están la cirugía, radiocirugía estereotáctica (SRS) y radioterapia holocraneal (WBRT). La utilidad e indicación de los tratamientos locales en el CM con metástasis en SNC se han revisado extensamente en la unidad inmediatamente anterior (M3U5). Aquí nos vamos a centrar en las alternativas de tratamiento sistémico. En el planteamiento general del manejo de pacientes con CM y metástasis cerebrales se suele partir de una estimación pronóstica que oriente el manejo global, así se ha elaborado una escala específica según el diagnóstico inicial (DS-GPA) (54).

Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤ 50	60	70 to 80	90 to 100	—
Subtype	TNBC	Hormone receptor positive/ HER2 negative	Hormone receptor negative/ HER2 positive	Hormone receptor positive/HER2 positive	—
Age, years	> 50	≤ 50	—	—	—
No. of brain metastases	> 3	1 to 3	—	—	—

Abbreviations: GPA, graded prognostic assessment; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; TNBC, triple-negative breast cancer.



GPA	No. of patients at risk					
	0-1	1.5-2	2.5-3	3.5-4	0	1
0-1	411	14	2	0	0	0
1.5-2	580	191	59	23	13	9
2.5-3	458	299	150	73	44	25
3.5-4	103	82	52	33	20	13

Modified Breast-GPA	n (%)	OS (months) (95% CI)	1-Year OS (%) (95% CI)	2-Year OS (%) (95% CI)	3-Year OS (%) (95% CI)
0-1	411 (26.5)	2.6 (2.3 to 2.9)	4.4 (2.7 to 6.7)	0.6 (0.1 to 2.1)	0
1.5-2	580 (37.4)	9.2 (8.1 to 9.9)	39.2 (35.1 to 43.2)	16 (12.9 to 19.4)	8.8 (6.2 to 11.8)
2.5-3	458 (29.5)	19.9 (18.1 to 22.4)	72.8 (68.4 to 76.7)	45 (40.1 to 49.8)	27.5 (22.8 to 32.3)
3.5-4	103 (6.6)	28.8 (24 to 40.5)	84.1 (75.3 to 89.9)	61.3 (50.7 to 70.3)	40.9 (30.6 to 50.9)

Figura 3 Definición del GPA index y curvas de supervivencia en pacientes con CM y metástasis cerebrales de acuerdo a las categorías definidas por Sperduto et al (54) posteriormente modificadas por Subbiah et al (55).

Particularmente los factores pronósticos de interés en CM fueron originalmente el estado funcional (Karnofsky), el subtipo tumoral y la edad (54) a los que posteriormente se ha añadido el número de metástasis (55) (figura 3).

Así las pacientes de buen pronóstico son candidatas a tratamiento local con estrategias más agresivas como cirugía y/o radioterapia, frente a las pacientes de peor pronóstico (GPA-modificado para CM menor de 2.0) en que el tratamiento es más conservador basándose en el control sintomático y WBRT, siempre en el contexto de una evaluación multidisciplinar del caso en un comité de tumores que no se sustituye por ninguna escala pronóstica.

Como primer paso, el control sintomático es fundamental en el manejo de las pacientes con metástasis cerebrales, incluye el control del edema peritumoral y la elevación de la presión intracraneal, el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa y el control de las crisis comiciales en caso de estar presentes (no estando indicada como rutina de manera profiláctica la medicación antiepileptica).

Actualmente no hay tratamientos sistémicos específicos aprobados para el tratamiento de las pacientes con CM y metástasis cerebrales (47, 51). La tasa de respuesta a nivel de SNC de las quimioterapias empleadas en el tratamiento sistémico es variable, así capecitabina y topotecan han demostrado eficacia en monoterapia, junto con regímenes combinados que incluyen cisplatino, etoposido, CMF o temozolamida (56).

En cuanto al tratamiento hormonal se han documentado respuestas en pacientes con CM y metástasis en SNC con múltiples terapias endocrinas, tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y acetato de megestrol, en forma de comunicación de casos clínicos. Resulta interesante la actividad comunicada preliminarmente de abemaciclib en pacientes con enfermedad en SNC (57) o con inhibidores de PARP en los estudios OlympiAD y EMBRACA (58, 59) en pacientes con CM portadoras de mutación germinal en BRCA 1/2.

En el ámbito de las terapias de diana, las guías ESMO en su última edición hacen una consideración específica para las pacientes con CM HER2-positivo con metástasis cerebrales (53). Dado que estas pacientes pueden obtener largas supervivencias con las terapias actualmente disponibles, se recomienda sopesar específicamente el riesgo de toxicidad a largo plazo de las terapias locales como la WBRT frente a otras opciones como la SRS. El panel de expertos también recomienda no cambiar la terapia sistémica en pacientes que desarrollan enfermedad cerebral con enfermedad extra-craneal estable, y señala que en caso de ser el SNC el único lugar de recurrencia no se conoce el valor de la adición de quimioterapia en cuanto a la modificación del curso de la enfermedad, si bien con el mismo grado de consenso si recomienda reiniciar la terapia anti-HER2 si esta fue parada previamente. La capacidad de trastuzumab para atravesar la barrera hemato-encefálica es limitada si ésta se encuentra íntegra, sin embargo, lapatinib si presenta teóricamente esa capacidad. En el estudio fase II para valorar la utilidad de lapatinib en metástasis cerebrales, estudio LANDSCAPE, los resultados en combinación con capecitabina demuestran una tasa de respuestas del 66% con una mediana de tiempo a la progresión de 5.5 meses haciendo posible el retraso del tratamiento con WBRT

hasta la progresión (mediana de 8.3 meses en el estudio) (60). Aunque la combinación de lapatinib y capecitabina ha demostrado retrasar el tiempo a la progresión cerebral frente a capecitabina y trastuzumab en esta población, no se detectaron diferencias en la incidencia en metástasis cerebrales como primera localización de recaída entre los dos grupos en el estudio CEREBEL (3% vs 5%) diseñado con ese objetivo principal y finalizado precozmente (61). Un meta-análisis de 12 estudios y casi 800 pacientes con CM y metástasis cerebrales cifra la tasa de respuestas de lapatinib en combinación en el 29% con lo cual se trata de un agente a tener en cuenta en el manejo de las pacientes con afectación del SNC (62). Más recientemente, T-DM1 parece demostrar actividad a nivel de SNC (63), el análisis exploratorio retrospectivo de las pacientes del estudio EMILIA indica que la tasa de progresión en SNC para las pacientes tratadas con T-DM1 y capecitabine/lapatinib es similar, si bien en las pacientes con metástasis asintomáticas basales el tratamiento con T-DM1 obtenían mayor supervivencia (64). Otras pequeñas moléculas como neratinib en combinación con capecitabina (65) y tucatinib (66) han demostrado interesante actividad en pacientes con CM y enfermedad en SNC (ver resumen de los principales estudios publicados en pacientes con CM HER2-positivo en figura 4).

Otra expresión de la afectación del SNC en CM son las metástasis leptomeningeas que se dan en aproximadamente el 5% de las pacientes con CM y representan una minoría de las metástasis de SNC, generalmente en pacientes politratadas. Los síntomas más comunes son la hipertensión intracraneal y la focalidad neurológica periférica, así como la disfunción cognitiva. El tratamiento de soporte y control sintomático es prioritario, pero en pacientes seleccionadas con buen estado funcional y enfermedad extra-craneal controlada se pueden considerar la RT craneoespinal o las terapias intra-tecales (metotrexate, citarabina liposomal o thiothepla) estas últimas no han demostrado ser más eficaces que el tratamiento sistémico en ensayos clínicos aleatorizados y se precisan estudios controlados para su recomendación formal (28, 68). Existen datos limitados de experiencia con trastuzumab intratecal en pacientes con enfermedad leptomeningea que sugieren su seguridad.

Clinical trial	Phase	N	Previous CHT/ anti-HER2: yes/ no	Previous WBRT	Treatment	Response criteria	CNS ORR (%)	Most common grade ≥ 3 toxicity	Discontinuation rate due to toxicity (%)	TPP/PFS (months)	OS (months)	
NCT00263588 EGF105084 [38]	II	237	Yes/yes	100%	Lapatinib 750 mg PO BID Lapatinib 750 mg PO BID and capecitabine 2000 mg/m ² / day	RANO	6 20	Diarhea (13%) Hand-foot syndrome (8%), nausea (8%), vomiting (6%), diarrhea (4%)	26	2.4 3.6	6.4 NR	
NCT00967031 LANDSCAPE [39]	II	45	Yes/no	0	PO D1-14 of 3-week cycles Lapatinib 1250 mg PO QD and capecitabine 2000 mg/m ² / day	RECIST version 1.0	66	Diarhea (20%) hand-foot syndrome (20%), fatigue (13%)	9	5.5	91% at 6 months	
NCT00829166 EMILIA (subset exploratory analysis) [40]	III	95	Yes/yes	60	PO D1-14 of 3-week cycles T-DMI 3.6 mg/kg IV infusion, day 1 of each 21- day cycle	Modified RECIST version 1.0	51	Lapatinib 1250 mg PO QD and capecitabine 2000 mg/m ² /day PO D1-14 of 3 week cycles Lapatinib 1250 mg PO QD and capecitabine 2000 mg/m ² /day	Any grade: Hepatotoxicity (32%), hemorrhage (33%), thrombo- cytopenia (32%), peripheral neuropathy (26%) Any grade: diarrhea (20%), hand-foot syndrome (20%), fatigue (13%), rash (4%)	2.3	5.6	26.8
Shawky et al. [41]	II	21	Yes/yes	76	PO D1-14 of 3-week cycles Neratinib 240 mg/d PO QD and capecitabine 750 mg/m ² /day PO D1-14 of 3-week cycles	RECIST version 1.0	33	Hand-foot syndrome (14%), diarrhea (14%) nausea/vomiting (10%), mucositis (5%), rash (5%)	0	5.5	11.0	
NCT01494662 TBRC 022 [42]	II	37	Yes/yes	65	Neratinib 240 mg/d PO QD and capecitabine 750 mg/m ² /day PO BID D1-14 of 3-week cycles	RANO	49	Diarhea (32%)	15	5.5	13.5	
NCT01441596 LUX-Breast 3 [43]	II	121	Yes/yes	65 vs. 74 vs. 60	Afatinib 40 mg PO QD Afatinib 40 mg PO QD and vinorelbine 25 mg/m ² IV weekly Investigator's choice	RECIST version 1.1	0 8	Diarhea (18%), neutropenia (0%) Diarrhea (24%), neutropenia (38%)	10 24	2.6 2.7	13 8	

Abbreviations: CHT: chemotherapy; WBRT: whole brain radiation therapy; CNS: central nervous system; ORR: objective response rate; PD: disease progression; PO: orally; QD: once daily; BID: twice daily; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology (composite criteria); NR: not reported; IV: intravenously; TTP: time to tumor progression; PFS: progression free survival; OS: overall survival.

Figura 4 Tabla resumen de los estudios completados que incluyen tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa en pacientes con CM HER2-positivo y metástasis cerebrales publicada por Duchnowska et al (67).

Otra expresión de la afectación del SNC en CM son las metástasis leptomeningeas que se dan en aproximadamente el 5% de las pacientes con CM y representan una minoría de las metástasis de SNC, generalmente en pacientes politratadas. Los síntomas más comunes son la hipertensión intracraneal y la focalidad neurológica periférica, así como la disfunción cognitiva. El tratamiento de soporte y control sintomático es prioritario, pero en pacientes seleccionadas con buen estado funcional y enfermedad extracranal controlada se pueden considerar la RT craneoespinal o las terapias intra-tecales (metotrexate, citarabina liposomal o thiothepa) estas últimas no han demostrado ser más eficaces que el tratamiento sistémico en ensayos clínicos aleatorizados y se precisan estudios controlados para su recomendación formal (28, 68). Existen datos limitados de experiencia con trastuzumab intratecal en pacientes con enfermedad leptomeningea que sugieren su seguridad.

Enfermedad oligometastásica

La definición de enfermedad oligometastásica (69, 70) según el consenso ABC4, es aquella enfermedad de bajo volumen con un número y tamaño limitado de las lesiones metastásicas (hasta 5 pero no necesariamente en el mismo órgano) y potencialmente candidatas a tratamiento local para lograr un estado de remisión completa (53). Entre las pacientes con CM avanzado hay un subgrupo con enfermedad oligometastásica o de bajo volumen que puede ser altamente sensible a la terapia sistémica y que pueden lograr supervivencias prolongadas. En estos casos se ha recomendado considerar el tratamiento multimodal incluyendo terapia loco-regional con una intención “curativa” pero no se dispone de experiencia prospectiva en este sentido (28, 53). Las pacientes con enfermedad oligometastásica representan en torno al 5% de las pacientes con CM avanzado.

La aproximación de un consenso internacional de expertos de la ESMO-MBC Task Force a la potencial “curabilidad” del CM (71, 72) señala el buen estado funcional (incluyendo la evaluación de la potencial morbo-mortalidad del tratamiento local), la presencia de enfermedad oligometastásica, los intervalos libres de enfermedad largos y la probabilidad de obtener un tratamiento local completo, como potenciales criterios para seleccionar pacientes candidatos a abordajes radicales aun con enfermedad avanzada para intentar lograr una remisión completa. La utilidad e indicación de los tratamientos locales en el CM con enfermedad oligometastásica se han revisado extensamente en la unidad inmediatamente anterior (M3U5). Es importante destacar, que los avances técnicos en las terapias locales ofrecen nuevas oportunidades en pacientes con enfermedad diseminada que se irán integrando con los conocimientos de la biología tumoral para poder proceder a una cuidadosa selección de las pacientes candidatas a este tipo de abordajes multidimensionales.

En cuanto al papel del tratamiento sistémico combinado con la terapia local en este escenario de baja carga de enfermedad tenemos también información limitada, pero es una pieza crítica en el tratamiento de aplicación controvertida. El control de la enfermedad

microscópica es clave en la estrategia de manejo multimodal de la enfermedad oligometastásica, como ha demostrado la experiencia del MDACC (72-74). Los datos del estudio CALOR aportaron luz sobre el impacto de la terapia sistémica en el contexto de las recaídas loco-regionales completamente resecadas en términos de reducción de las recaídas locales y distantes (75). Pero no disponemos de evidencia con la misma calidad en cuanto al papel de la terapia sistémica tras el tratamiento local en el caso de la enfermedad oligometastásica no loco-regional (76). La serie del MDACC utilizando un tratamiento multimodal en pacientes con recaídas aisladas tratadas con intención curativa y quimioterapia “adyuvante-like” cifran en un 26% la SLP y SG estimadas a 20 años con este planteamiento (77). Otra alternativa es plantear un tratamiento sistémico de entrada previo a la terapia local “neoadyuvante-like”, lo cual tiene la ventaja de poder excluir las pacientes con enfermedad quimio-resistente seleccionando las pacientes con más probabilidad de beneficiarse de la terapia local (78).

El principal problema para establecer recomendaciones en este escenario es la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los datos disponibles, que implica francas limitaciones como el potencial de sesgo de selección de las pacientes entre otros. En ocasiones se trata de series de pacientes con tumores de múltiples orígenes o con técnicas de control local variadas, es decir estudios poco homogéneos que no permiten una adecuada generalización de los resultados. En todo caso la recomendación general es individualizar el tratamiento basándose en las preferencias del paciente y las características del tumor.

Bibliografía

- 1 Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* enero de 1987;55(1):61-6.
- 2 Lee SJ, Park S, Ahn HK, Yi JH, Cho EY, Sun JM, et al. Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Res Treat.* junio de 2011;43(2):89-95.
- 3 Parkes A, Clifton K, Al-Awadhi A, Oke O, Warneke CL, Litton JK, et al. Characterization of bone only metastasis patients with respect to tumor subtypes. *npj Breast Cancer [Internet].* diciembre de 2018 [citado 10 de noviembre de 2018];4(1).
- 4 GEICAM. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama del grupo GEICAM [Internet].
- 5 Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, Wade SW, Sun P, Narod SA. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Breast Cancer Res Treat.* abril de 2016;156(3):587-95.
- 6 Yong M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Fryzek JP, Sørensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). *Breast Cancer Research and Treatment.* septiembre de 2011;129(2):495-503.
- 7 Kuchuk I, Hutton B, Moretto P, Ng T, Addison CL, Clemons M. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients—Experience from a single cancer centre. *Journal of Bone Oncology.* 1 de diciembre de 2013;2(4):137-44.
- 8 Molnár IA, Molnár BÁ, Vízkeleti L, Fekete K, Tamás J, Deák P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch.* marzo de 2017;470(3):275-83.
- 9 Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget.* 27 de diciembre de 2016;8(16):26368-79.
- 10 Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecancermedicalscience [Internet].* 24 de enero de 2017 [citado 10 de noviembre de 2018];11.
- 11 Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* Septiembre de 2014;25 Suppl 3:iii124-137.
- 12 Seeman E, Delmas PD. Bone Quality – The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *New England Journal of Medicine.* 25 de mayo de 2006;354(21):2250-61.
- 13 Johnson RW, Suva LJ. Hallmarks of Bone Metastasis. *Calcif Tissue Int.* febrero de 2018;102(2):141-51.

- 14** Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular Mechanisms of Bone Metastasis: Which Targets Came from the Bench to the Bedside? *Int J Mol Sci [Internet]*. 27 de agosto de 2016 [citado 10 de noviembre de 2018];17(9).
- 15** Cappariello A, Capulli M. The Vicious Cycle of Breast Cancer-Induced Bone Metastases, a Complex Biological and Therapeutic Target. *Curr Mol Bio Rep.* 1 de septiembre de 2018;4(3):123-31.
- 16** Ell B, Kang Y. SnapShot: Bone Metastasis. *Cell.* 26 de octubre de 2012;151(3):690-690.e1.
- 17** Ording AG, Heide-Jørgensen U, Christiansen CF, Nørgaard M, Acquavella J, Sørensen HT. Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study. *Clin Exp Metastasis.* 1 de enero de 2017;34(1):93-101.
- 18** Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de octubre de 2013;141(3):507-14.
- 19** Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 15 de octubre de 2006;12(20):6243s-6249s.
- 20** Major PP, Cook R. Efficacy of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications of Bone Metastases and Selection of Clinical Endpoints: American Journal of Clinical Oncology. diciembre de 2002;25:S10-8.
- 21** Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 24 de enero de 2011;11(1):29.
- 22** Shibata H, Kato S, Sekine I, Abe K, Araki N, Iguchi H, et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open.* 1 de marzo de 2016;1(2):e000037.
- 23** Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* junio de 1998;16(6):2038-44.
- 24** Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* marzo de 1999;17(3):846-54.
- 25** Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 1 de enero de 2004;100(1):36-43.

- 26** Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. 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.* 10 de diciembre de 2010;28(35):5132-9.
- 27** O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de 2017;10:CD003474.
- 28** Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Madrid: Comuniland; 2015.
- 29** Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, Seguí MÁ, Virizuela JA, Carmona A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1243-53.
- 30** Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 10 de diciembre de 2017;35(35):3978-86.
- 31** Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* junio de 2013;14(7):663-70.
- 32** Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 3 de enero de 2017;317(1):48-58.
- 33** Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de julio de 2017;3(7):906-12.
- 34** Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *JCO.* 5 de noviembre de 2018;JCO.2018.78.1211.
- 35** Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* abril de 2012;38(2):164-71.
- 36** Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS Metastases in Breast Cancer. *JCO.* 1 de septiembre de 2004;22(17):3608-17.
- 37** Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2012;136(1):153-60.

- 38** Saraf A, Grubb CS, Hwang ME, Tai C-H, Wu C-C, Jani A, et al. Breast cancer subtype and stage are prognostic of time from breast cancer diagnosis to brain metastasis development. *J Neurooncol.* septiembre de 2017;134(2):453-63.
- 39** Kenneke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO.* 10 de julio de 2010;28(20):3271-7.
- 40** Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e21030.
- 41** Pestalozzi BC, Holmes E, Azambuja E de, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *The Lancet Oncology.* 1 de marzo de 2013;14(3):244-8.
- 42** Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist.* julio de 2007;12(7):766-73.
- 43** Swain SM, Baselga J, Miles D, Im Y-H, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* junio de 2014;25(6):1116-21.
- 44** Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev.* junio de 2005;31(4):312-8.
- 45** Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2018;36(27):2804-7.
- 46** Azim HA, Abdel-Malek R, Kassem L. Predicting Brain Metastasis in Breast Cancer Patients: Stage Versus Biology. *Clin Breast Cancer.* abril de 2018;18(2):e187-95.
- 47** Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Research.* 19 de enero de 2016;18(1):8.
- 48** Nam B-H, Kim SY, Han H-S, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20.
- 49** Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol.* mayo de 2016;127(3):407-14.
- 50** Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol [Internet].* 2018 [citado 24 de noviembre de 2018];8.

- 51** Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Ann Transl Med* [Internet]. mayo de 2018 [citado 24 de noviembre de 2018];6(9).
- 52** Lin NU, Amiri-Kordestani L, Palmieri D, Liewehr DJ, Steeg PS. CNS Metastases in Breast Cancer: Old Challenge, New Frontiers. *Clin Cancer Res*. 1 de diciembre de 2013;19(23):6404-18.
- 53** Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* [Internet]. [citado 15 de agosto de 2018].
- 54** Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 1 de febrero de 2012;30(4):419-25.
- 55** Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-MacGregor M, Tripathy D, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *JCO*. 10 de julio de 2015;33(20):2239-45.
- 56** Arslan C, Dizdar O, Altundag K. Chemotherapy and biological treatment options in breast cancer patients with brain metastasis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. agosto de 2014;15(12):1643-58.
- 57** Tolaney SM, Lin NU, Thornton D, Klise S, Costigan TM, Turner PK, et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. *JCO*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):1019-1019.
- 58** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 15 de agosto de 2018;0(0):null.
- 59** Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 10 de agosto de 2017;377(6):523-33.
- 60** Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. enero de 2013;14(1):64-71.
- 61** Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de mayo de 2015;33(14):1564-73.
- 62** Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A

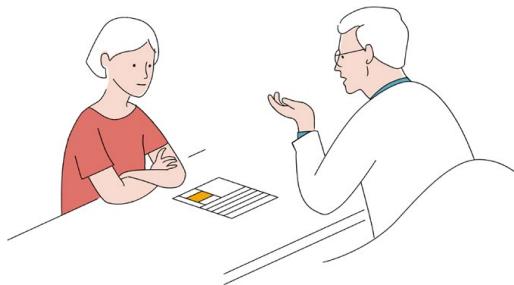
- systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer*. 2017;84:141-8.
- 63** Jacot W, Pons E, Frenel J-S, Guiu S, Levy C, Heudel PE, et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):307-18.
- 64** Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. enero de 2015;26(1):113-9.
- 65** Freedman RA, Gelman RS, Melisko ME, Anders CK, Moy B, Blackwell KL, et al. TBCRC 022: Phase II trial of neratinib + capecitabine for patients (Pts) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+) breast cancer brain metastases (BCBM). *JCO*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):1005-1005.
- 66** Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. julio de 2018;19(7):880-8.
- 67** Duchnowska R, Loibl S, Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. junio de 2018;67:71-7.
- 68** Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer – a systematic review. *Oncotarget*. 2 de noviembre de 2015;7(4):3740-7.
- 69** Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 22 de marzo de 2011 [citado 14 de septiembre de 2015].
- 70** Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1 de febrero de 2010;40(2):107-11.
- 71** Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *JNCI J Natl Cancer Inst*. 7 de abril de 2010;102(7):456-63.
- 72** Cheng YC, Ueno NT. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* [Internet]. julio de 2012 [citado 25 de noviembre de 2018];19(3).
- 73** Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, Asmar L, Kau S-W, Fraschini G, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. *Breast J*. febrero de 2002;8(1):2-9.
- 74** Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. agosto de 1996;14(8):2197-205.
- 75** Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet*

Oncol. febrero de 2014;15(2):156-63.

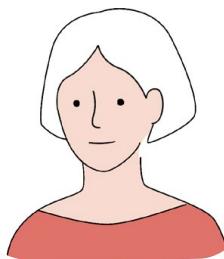
- 76** Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic Breast Cancer: A Shift from Palliative to Potentially Curative Treatment? *Breast Care (Basel)*. febrero de 2014;9(1):7-14.
- 77** Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma. *Cancer*. 15 de septiembre de 2005;104(6):1158-71.
- 78** Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. julio de 2012;19(3):218-37.
- 79** Barnadas A, Algara M, Cordoba O, Casas A, Gonzalez M, Marzo M, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clinical and Translational Oncology*. junio de 2018;20(6):687-94.
- 80** Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:956-61.

CASO CLÍNICO 13

1

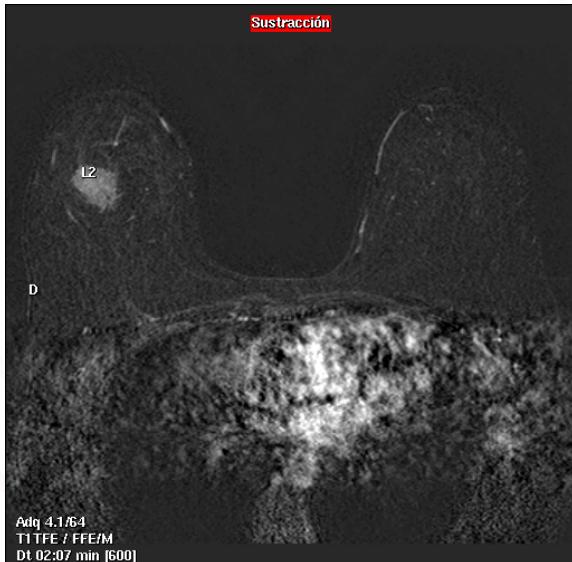


Mujer joven, de 37 años, acude a la consulta médica.



Nombre	Marta
Edad	37 años
Antecedentes	No antecedentes médicos de interés. 1 gestación a término hijo sano. Profesión: Actriz
Motivos de consulta	Antecedentes familiares: madre cáncer mama 48 años, prima hermana materna cáncer mama 40 años, abuelo materno cáncer próstata 45 años. Nodulo mamario palpable en mama derecha (MD) de 3 cm duro y no doloroso no adherido a piel. Mamografía: MD en CSE tumoración de 3 cm efecto desmoplásico con microcalcificaciones en su extremo medial. ECO mama/axila: nódulo mamario derecho de 20x25 mm con bordes bien definidos BIRADS4. No adenopatías axilares sospechosas. RMN mama: imagen nodular de límites irregulares y espiculados de 3.7 cm (no lesiones MI, mamaria interna ni axilares). BAG MD: Carcinoma mamario tipo ductal usual G3 No invasión linfovascular. IHQ: RE, RP NEGATIVOS; CISH: NEGATIVO para amplificación del gen HER2 (cociente HER2/CEP17: 1,2) Ki 67 70%

Estudio de extensión	TAC TAP: no datos de afectación a distancia
Clasificación TNM inicial	cT2 cN0 M0
Tratamiento neoadyuvante	<p>QT neoadyuvante tipo ACx4 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 semanas</p> <p>Respuesta clínica parcial a la exploración</p> <p>Cirugía del tumor primario: segmentectomía de MD radioguiada y BSGC. AP: carcinoma mamario infiltrante tipo ductal de 3.2x2.7x2.4 cm, con 90% de celularidad tumoral residual viable, que respeta los márgenes quirúrgicos de resección. Respuesta patológica parcial I (clase RCB II). BSGC negativa (0/2). IHQ: TRIPLE NEGATIVO Ki 67 80%.</p>
Clasificación post-QTNA TNM	ypT2 ypN0 M0 (RCB-II)
Tratamiento adyuvante	RT complementaria sobre mama derecha con sobreimpresión en lecho de tumorectomía



Sustracción

L2
D

Adu 4.1/64
T1 TFE / FFE/M
Dt 02:07 min [600]

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cómo se plantea el plan de seguimiento de la paciente una vez completada la terapia para la enfermedad precoz?

- a.** Seguimiento intensivo basado en TAC TAP cada 3 meses, analítica con marcadores tumorales y mamografía anual.
- b.** Seguimiento de alto riesgo compartido con MAP al menos durante 5-10 años con examen clínico y mamografía anual.
- c.** Seguimiento por oncología durante 5 años y a partir de entonces control anual por MAP con mamografía anual.
- d.** Seguimiento de alto riesgo compartido con MAP al menos 5-10 años y remitir a unidad de cáncer heredo-familiar para asesoramiento específico.

SOLUCIÓN:

La opción correcta sería **d**.



JUSTIFICACIÓN:

De acuerdo al reciente consenso entre varias sociedades científicas, entre ellas SEOM, para el seguimiento de las pacientes supervivientes de CM, la recomendación en pacientes de alto riesgo como la presentada en este caso (tumor receptor hormonal negativo tratado con terapia neoadyuvante) es seguimiento cada 4 meses compartido con el médico de atención primaria y tras 5 años cada 6 meses hasta los 10 años. En este caso es fundamental la consideración de los datos de la historia familiar que de acuerdo a los criterios SEOM indicaría la valoración de asesoramiento genético (mujer con CM triple negativo menor de 50 años y dos casos familiares diagnosticados antes de los 50 años). La recomendación general aplicable al tratarse de un tumor de alto riesgo puede verse modificada tras el resultado de la prueba genética que se realizará a la paciente.

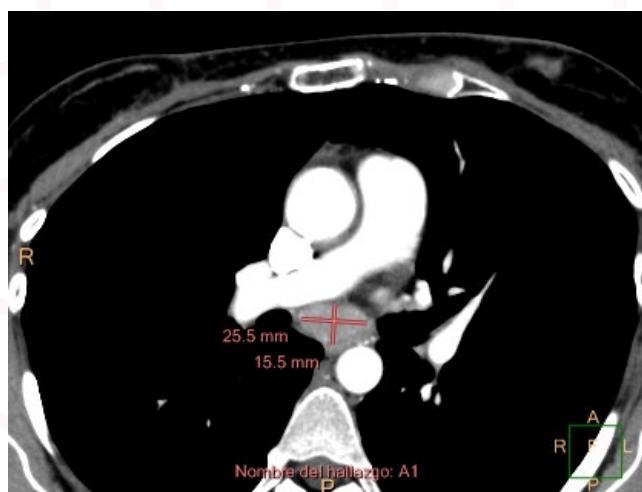
Tras la valoración en la unidad de cáncer heredo-familiar se recomendó la realización de test genético donde el estudio de BRCA1/2 demostró que Marta es portadora en heterocigosisidad de mut BRCA1 HGVS: c.5123C>a (p.A1708E). Ante lo cual se recomendó cirugía reductora de riesgo y se procedió a mastectomía profiláctica bilateral con resultado AP sin evidencia de enfermedad y salpingo-ooforectomía bilateral.

2



En el seguimiento del 18 mes tras la cirugía, en una analítica de control presenta elevación del marcador tumoral Ca 15.3 con un valor de 45 estando la paciente asistomática.

En TAC TAP solicitado como estudio de evaluación se identifica adenopatía subcarinal de 25,5 x 15,5 mm + adenopatía hilar derecha de 10 mm de eje corto y nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis, el mayor de ellos en LII, adyacente a la cisura, de 17,3 x 13,9 mm. No evidencia de lesiones óseas que tampoco se identifican en la gammagrafía ósea solicitada.



PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta las características del paciente y del tumor, ¿Cuál considera el mejor abordaje terapéutico en este momento?

- a.** Iniciar tratamiento sistémico con quimioterapia basada en capecitabina.
- b.** Iniciar tratamiento sistémico con quimioterapia basada en paclitaxel y bevacizumab.
- c.** Iniciar tratamiento sistémico con quimioterapia basada en eribulina.
- d.** Considerar la potencial participación de la paciente en un ensayo clínico.

SOLUCIÓN:



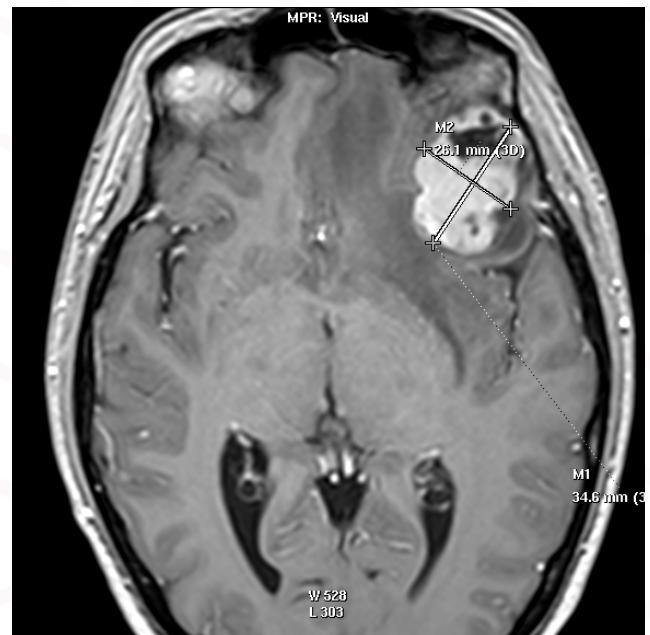
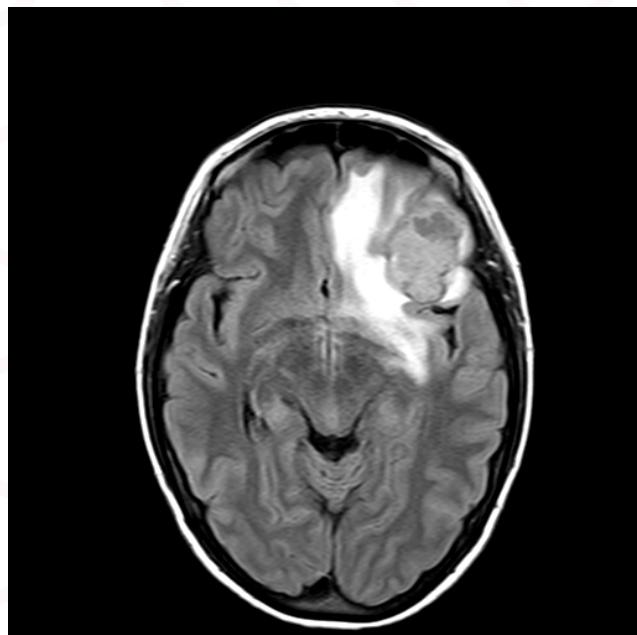
El mejor abordaje terapéutico sería la opción **d**.

JUSTIFICACIÓN:

En este caso tratándose de una paciente portadora de mutación en BRCA1 se optó por la opción **d** dado que existen interesantes estudios que evalúan el valor de los inhibidores de PARP en este escenario y es una buena candidata para este tipo de abordajes. **a** y **b** serían también opciones factibles a considerar en caso de no poder acceder a estudios clínicos.

Participó en un estudio clínico con inhibidor de PARP como primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada en pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA con una gran respuesta a nivel de las adenopatías mediastínicas y nódulos pulmonares. La paciente mantiene respuesta parcial durante 24 meses.

De manera brusca comienza con sensación de cefalea intensa acompañada de náuseas sin vómitos que no ceden con analgésicos habituales de 1 semana de evolución y acude a urgencias. Se procede a estudio con TAC craneal urgente que evidencia la presencia de masa intraaxial en lóbulo frontal izquierdo en contacto con opérculo silviano de $3,8 \times 2,6$ con áreas de necrosis y edema vasogénico que presenta un efecto masa local con deformidad del asta frontal y desplazamiento de línea media. Ingresa para completar estudio con RMN cerebral que confirma la presencia de una masa única de bordes lobulados córtico-subcortical en región frontal izquierda de $3,7 \times 2,6$ cms con necrosis y extenso edema vasogénico que se extiende hacia opérculo frontal, región subinsular y estructuras frontales anteriores.



PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta las características del paciente y del tumor, ¿Cuál considera el mejor abordaje terapéutico en este momento?

- a. Considerar la posibilidad de cirugía de la metástasis cerebral única planteando el caso en comité de tumores.
- b. Tratamiento local con radioterapia holocraneal (WBRT) dado que se trata de una recaída de mal pronóstico con importante edema acompañante.
- c. Iniciar tratamiento sistémico con quimioterapia basada en eribulina al haber fracasado la terapia previa con antraciclinas y taxanos.
- d. Solicitaría estudio de BRCA 1/2 somático para valorar tratamiento con inhibidores de PARP.

SOLUCIÓN:



El mejor abordaje terapéutico sería la opción **b**.

JUSTIFICACIÓN:

En este caso tratándose de una paciente con buen estado general sin comorbilidades relevantes, enfermedad sistémica controlada (pues mantiene respuesta parcial de la enfermedad pulmonar y ganglionar tras 24 meses de tratamiento sistémico) y una lesión única en SNC, se planteó el caso en comité de tumores para considerar las opciones de terapia local. Se recomendó tratamiento con resección quirúrgica de la metástasis cerebral tras manejo del edema y optimización del tratamiento de soporte durante el ingreso hospitalario. Tras la intervención quirúrgica fue valorada por el servicio de radioterapia y una vez constatada la resección radiológicamente completa, que correspondía según el estudio AP a un tumor de mama triple negativo, se recomendó tratamiento con WBRT post-cirugía tras comentar los pros/contras de este tratamiento local con la paciente.

3.7.1 ESCENARIOS ESPECÍFICOS EN CÁNCER DE MAMA.

Cáncer de mama en el varón

Objetivos



Identificar las particularidades del CM en el varón frente al CM de la mujer demográfica y biológicamente.



Particularidades del diagnóstico del CM en el varón.



Guías generales de manejo terapéutico del CM del varón

Epidemiología y factores de riesgo

El CM del varón representa menos del 1% de los diagnósticos de CM en el mundo, se trata de una enfermedad poco frecuente. El riesgo de desarrollar CM para un varón en su vida de 1:1000 frente a las mujeres que es de 1:8. En 2018 se estima que 2550 varones se diagnosticarán de CM en USA y 480 fallecerán por la enfermedad frente a 266120 mujeres diagnosticadas y 40920 muertes, respectivamente (1). Históricamente, la incidencia ajustada por edad ha aumentado progresivamente para los varones (2). La edad media al diagnóstica es un poco mayor que en mujeres (67 vs 62 años) y como en mujeres aumenta con la edad (3).

Característica	Hombre	Mujer
Características demográficas (US, 2018)		
• Incidencia	2550	266120
• Mortalidad anual	480	40920
Riesgo CM (%)		
• Población general	<1	12
• gBRCA1 mut	1	65
• gBRCA2 mut	7	45
Presentación Clínica		
• Edad al diagnóstico	68	62
• Tamaño (mm)	20	15
• Afectación ganglionar (%)	42	33
Perfil AP (%)		
• Subtipo lobulillar	1	8-12
• Subtipo ductal	89	73
• RE-positivo	81-99	69-83
• HER2-positivo	5-9	17-24
• AR-positivo	81-97	61
• Grado III	85	50
Subtipos (%)		
• RH-positivo HER2-negativo	90	71
• RH-positivo HER2-positivo	9	12
• RH-negativo HER2-positivo	< 1	5
• RH-negativo HER2-negativo	< 1	12
Supervivencia a 5 años (%)		
• Estadio I	87	90
• Estadio II	74	82
• Estadio III	57	57
• Estadio IV	16	19
Alteraciones (epi) genéticas		
• CYP17	Común	Infrecuente
• Sd Klinefelter (XXY)	Incidencia CM 20-50x (vs XY)	-
• Hipermetilación promotor BRCA1/2, CD44, ESR1m STK11, RARB y TAM	Infrecuente	Común
• CHEK2 mut	Incidencia CM 3.13x (del)	Incidencia CM 2.88x (del)
• PALB2 mut	Incidencia CM 6.6x	-

Figura 1. Resumen de las principales características diferenciales del CM del varón y la mujer basado en (2, 4, 5).

Los últimos datos del SEER indican que la supervivencia a 5 años de los varones diagnosticados de CM es peor que en las mujeres (82.8% vs 88.5%) (6), el registro danés apunta en el mismo sentido (55.1% vs 76.8%) (7), existiendo menos avances que en la mujer en esta patología (8).

Dentro de los factores de riesgo conocidos se encuentran (2, 4, 9-11):

Factores demográficos

Edad avanzada, raza negra, historia familiar de CM (15-20% de los varones con CM tienen antecedentes familiares).

Factores genéticos

Las mutaciones en genes BRCA 1/2 (los varones con mut BRCA2 tienen un 6.8% de riesgo de desarrollar CM a lo largo de su vida, las mut BRCA1 son menos frecuentes y se asocian con un riesgo del 1.2% (12), en varones 0-4% tienen mut BRCA1 y 4-16% mut BRCA2 frente al 5-10% en las mujeres con CM para ambos genes), alteraciones en otros genes como PTEN (Síndrome Cowden), TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni), PALB2, CHEK2 y genes de MMR (Síndrome de Lynch) se han asociado a un aumento de riesgo de CM en el varón. Considerando estos factores se recomienda la valoración en unidades de cáncer heredo-familiar de estos pacientes y valorar la realización de test genéticos en estos pacientes (13). La aplicación de paneles multigenéticos a varones con CM ha desvelado que si bien la mayoría de los pacientes estudiados con diagnóstico de variantes patogénicas éstas se identifican en BRCA2, se siguen de alteraciones en CHEK2, PALB2, BRCA1, ATM, NBN y MSH6, con lo cual el uso de paneles que incluyan estas alteraciones puede resultar de utilidad en su asesoramiento (14).

Factores hormonales

Anomalías testiculares (testículos no descendidos, hernia inguinal congénita, orquiectomía u orquitis), obesidad, pacientes tratados de cáncer de próstata, hiperprolactinemia, síndrome de Klinefelter (cariotipo 47XXY, que representa el 3-7.5% de los casos del CM del varón), ginecomastia, enfermedad hepática, consumo de estrógenos exógenos, que conducen a una alteración del ratio estrógenos:andrógenos (15, 16).

Factores medioambientales

La exposición a radioterapia es un factor bien establecido.

Diagnóstico del CM del varón

Características clínicas

Típicamente el CM del varón se diagnostica en estadios más avanzados que en la mujer (mayores tamaños, con afectación ganglionar, histología ductal y RH positivo), si bien la mayoría de los casos se diagnostican en etapas precoces. Suele presentarse como una masa indolora firme sub-areolar o excéntrica al pezón que en casi la mitad de los casos implica al pezón y 40-60% tiene afectación ganglionar al diagnóstico, es poco frecuente la bilateralidad. Frecuentemente se asocia a alteraciones cutáneas o fijación a piel o planos profundos (4).

Diagnóstico por imagen

La evaluación de la extensión de la enfermedad y la clasificación por estadios es como el CM de la mujer de acuerdo con la clasificación TNM de la AJCC, estando vigente la 8^a edición actualmente. El ACR americano ha propuesto unas guías para la evaluación del CM en el varón (17). En los varones menores de 25 años se sugiere comenzar con una evaluación ecográfica y por encima de esa edad comenzar con mamografía, ayudándose de la ecografía en caso de no ser concluyentes. La mamografía muestra hallazgos sospechosos hasta en el 80-90% de los casos (sensibilidad 92% y especificidad 90%), son datos de sospecha la presencia de márgenes espiculados y microcalcificaciones. Ecográficamente el CM del varón se presenta típicamente como una masa hipoecoica, irregular y sólida (18, 19). Es fundamental la toma de biopsia de la lesión sospechosa con una BAG, el material de PAAF es frecuentemente insuficiente. La RMN de mama es menos empleada en varones dado que el abordaje quirúrgico suele ser la mastectomía radical modificada, puede realizarse para evaluar la afectación de la pared torácica y las características radiológicas son similares a las mujeres, masa que realza post-contraste en T1 con lavado tardío (20). El diagnóstico diferencial del CM del varón incluye la ginecomastia, pseudo-ginecomastia, infecciones del tejido cutáneo-subcutáneo, lipomas, tumor de células granulares, fibromatosis o metástasis de un primario de otro origen (18, 19).

Diagnóstico Anatomo-Patológico

El CM del varón ha demostrado tasas de positividad al RH más altas, menor sobre-expresión de HER2 (aunque los datos son menos consistentes), índices proliferativos más elevados y grados más altos que el CM diagnosticado en mujeres (21), ver figura 1. El CM del varón es predominantemente ductal (80-95%) con una baja frecuencia de tumores lobulares, la presencia de carcinoma in situ (CDIS) es también menor en el varón y la enfermedad de Paget y los tumores inflamatorios son muy poco frecuentes en el varón (4, 21-27). El reciente análisis del EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG Male International Breast Cancer Program es la colección de casos más grande hasta la fecha, se trata de un estudio retrospectivo que incluyó más de 1400 varones con CM diagnosticados 1990-2010 con muestra tisular disponible (28). En dicha serie el 84.8% de los pacientes tenían tumores ductales, principalmente grado 2 (51.5%), receptor estrogénico (99.3%), progesterona (81.9%) y andrógenos (96.9%) positivos, solo el 8.7% sobre-expresaban HER2. Basándonos en el subregistro IHQ para definir los subtipos de CM, el 48.6% es luminal B-like/HER2-negativo, el 41.9% luminal A-like, el 9.1% HER2-positivo (principalmente luminal B-like/HER2-positivo) y 0.3% triple-negativos de acuerdo con la revisión central de las muestras de los pacientes M0. Otras series más limitadas indican en la misma dirección, parece que los subtipos definidos para el CM femenino no aportan exactamente la misma información pronóstica en los varones (29, 30).

Biología del CM del varón

Los estudios que se han aproximado al CM del varón mediante perfiles genómicos sugieren que existen diferencias que pueden traducirse en clínicamente relevantes (5, 31, 32).

En cuanto al análisis de perfiles de expresión génica en el CM del varón destacan varios trabajos que aportan diferentes matices del panorama de la enfermedad (33). Johansson et al (34, 35) compararon CM varón y mujeres encontrando dos grupos principales de tumores en el varón (32):

Luminal M1

(Aproximadamente 80% principalmente male-complex) similar al CM luminal de la mujer, RE-positivo, pero con menores genes relacionados con la señalización del RE, tienen más genes relacionados con la invasión, metástasis y proliferación, evolución más agresiva y peor pronóstico.

Luminal M2

(Aproximadamente 20% principalmente male-simple) que no existe en mujeres, tienen genomas menos alterados, son menos aneuploides y tienen alta expresión de genes de respuesta inmune y asociados a la señalización del receptor de estrógenos.

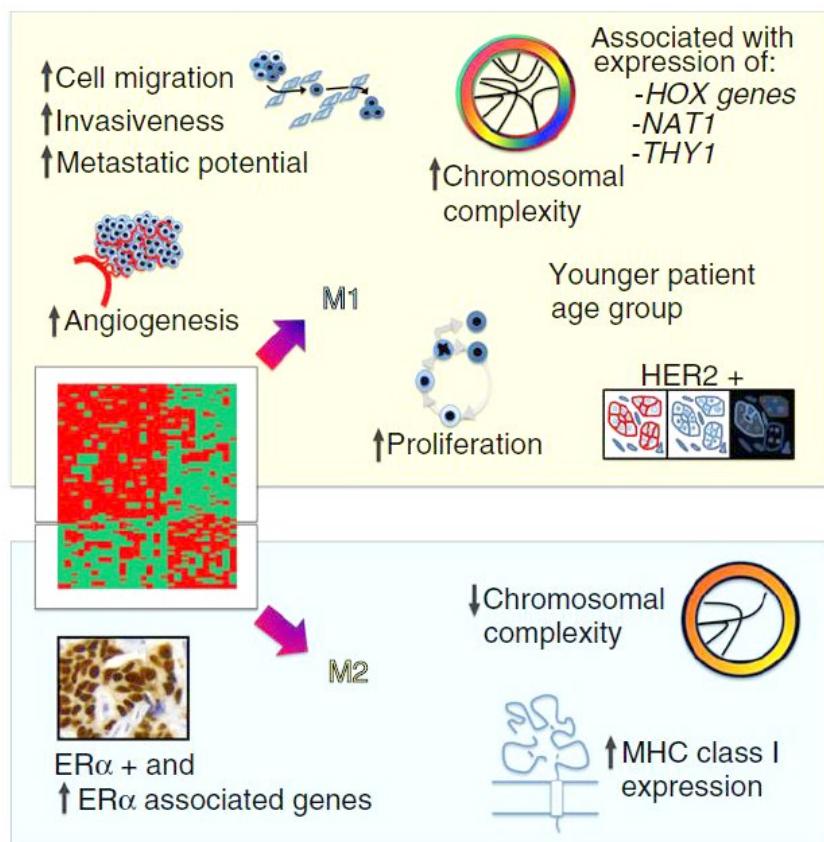


Figura 2 Principales características geno-fenotípicas de los subtipos luminales M1 y M2 definidos en varones con CM de acuerdo con De et al (36).

Estos resultados han sido validados posteriormente por el International Male BC Program, es importante que estos subgrupos estables tienen características diferenciales de los subtipos intrínsecos definidos para el CM de la mujer (5).

Callari et al (37) mediante una aproximación transcriptómica describieron el perfil de expresión génica diferencial de CM varón y mujeres encontrando más de 1000 genes expresados diferencialmente lo cual sugiere que el género tiene un papel clave en la modulación de procesos biológicos importantes en CM como el metabolismo energético, la regulación de la traducción, el remodelado de la matriz extracelular o la relación con el sistema inmune. El papel del receptor androgénico en el CM del varón puede tener una relevancia significativa.

El equipo del MSKCC liderado por Piscuoglio et al (38) profundizó en el repertorio heterogéneo de alteraciones genéticas somáticas que presentan los CM del varón (las más frecuentes se identificaron en PIK3CA, GATA3, FLG y PLEC), así los tumores RE-positivos/HER2-negativos presentan menos frecuentemente pérdidas en 16q y 17p (en cuanto a alteraciones en número de copias), y mutaciones en PIK3CA (35% vs 20%) y TP53 que en los tumores femeninos. Sin embargo, están enriquecidos en mutaciones que afectan a genes relacionados con la reparación del DNA (PALB2 y FANCM). Con ello se puede plantear la hipótesis de que las diferencias de género en CM pueden estar en parte motivadas con diferencias el estado de diferenciación y origen celular de los tumores. Las mutaciones en PALB2 están presentes hasta en el 16% de los varones.

El estudio de los mecanismos de regulación epigenética mediante alteración en los patrones de metilación del DNA y los patrones de miRNA se ha llevado a cabo en varones con CM sugiriendo un potencial papel de dichas alteraciones como biomarcadores diagnósticos (13,36,39).

Pronóstico del CM del varón

Los principales factores pronósticos del CM del varón son el estadio y la afectación ganglionar al diagnóstico, el International Male Breast Cancer Program confirmó el valor pronóstico de la expresión de receptores hormonales (40). El mismo registro ha demostrado una mejora significativa de la supervivencia específica por cáncer a lo largo del tiempo desde 1900 a 2010. La peor supervivencia que demuestran los registros previos para los varones frente a las mujeres puede ser consecuencia de la edad mayor al diagnóstico y lo avanzado de la enfermedad y las comorbilidades asociadas en este sentido (32).

Un análisis de los datos del SEER reciente sugiere que el RS (recurrence score) es pronóstico en varones con tumores RH-positivo HER2-negativo sobre más de 3800 pacientes, cifrando la supervivencia específica por cáncer a 5 años en el 99% para los varones con RS < 17 (99.5% en mujeres), el 96% si el RS se encontraba entre 18-30 (98.6% en mujeres) y el 81% en pacientes con RS >31 (94.9% en mujeres) (41).

La distribución de los RS en otras dos poblaciones analizadas de origen Israelí y del NCDB respectivamente posiciona a la mayoría de pacientes varones estudiados en la categoría de riesgo bajo (RS < 18) 44.6 y 59.3% respectivamente, seguidos de los de riesgo intermedio (RS 18-30) 27.4 y 41.5% respectivamente, y finalmente de los de alto riesgo (RS >31) 13.9 y 13.3% respectivamente (42,43).

Al igual que las mujeres con CM los varones diagnosticados de CM tienen un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores primarios mamarios pero también de otros tumores como melanoma, recto, intestino delgado, páncreas, próstata y neoplasias hematológicas (2).

Tratamiento del CM del varón

Los varones están infra-representados en los estudios clínicos y las recomendaciones de tratamiento se basan en las de las pacientes post-menopáusicas con lo cual su manejo dista de ser el ideal en este momento (44). La necesidad de desarrollar estudios específicos en población masculina es clara para poder basar las recomendaciones de tratamiento en una evidencia de calidad.

Enfermedad localizada. Tratamiento local

Cirugía

Habitualmente los varones con enfermedad precoz se tratan con mastectomía en lugar de cirugía conservadora debido al volumen mamario escaso y su frecuente localización central, pero el abordaje conservador no está contraindicado si es posible con unos márgenes adecuados (por debajo del 20% en tumores T1) (2,4,45-47). Según datos del SEER americano la cirugía conservadora da unos resultados en supervivencia comparables con la cirugía radical en varones (45). La biopsia selectiva del ganglio centinela puede realizarse en varones también, los datos de series de casos son más limitados pero sugieren que es posible aplicarlo en varones con axila clínicamente negativa (4,47,48).

Radioterapia

Se siguen las indicaciones establecidas para las mujeres, prestando especial atención a las potenciales complicaciones cardíacas en esta población. En los varones en que se opte por un procedimiento quirúrgico conservador debe considerarse la radioterapia adyuvante, pero también en los pacientes con mastectomía y tumores T3-T4, o si presentan afectación axilar, en la práctica clínica parece que el uso de la RT en varones está por debajo de su indicación formal (2,28). La evidencia que apoya el uso de radioterapia en varones es de menor calidad que en mujeres, pero se extrapolan los mismos principios en su indicación en la práctica diaria.

Enfermedad localizada. Tratamiento sistémico

Quimioterapia adyuvante

Como en las mujeres se debe valorar el empleo de quimioterapia adyuvante en pacientes de riesgo. El uso de herramientas genómicas en población masculina para la ayuda en el proceso de toma de decisiones es más limitado pero hay datos publicados con Oncotype Dx (42,43,49,50). Se recomienda considerar su uso en pacientes de riesgo intermedio o alto (4).

Quimioterapia neoadyuvante

Los varones con CM localmente avanzado o inflamatorio pueden tratarse de un modo similar a las mujeres, sobre todo en el caso de pacientes con CM triple-negativo o HER2-positivo es un abordaje a tener en cuenta.

Terapia anti-HER2 adyuvante

Considerando el impacto en supervivencia del uso de trastuzumab adyuvante en mujeres se recomienda considerar su uso con las mismas indicaciones en pacientes varones, lo mismo sucede en este sentido en el escenario avanzado si bien la evidencia que lo soportar procedente de ensayos clínicos es muy limitada (54).

Hormonoterapia adyuvante

Se sugiere tratamiento con tamoxifeno en lugar de inhibidores de aromatasa (que deben emplearse conjunto con aGnRH dado que los IAs no reducen la producción testicular de estrógenos), que deben reservarse para situaciones en que el primero esté contraindicado (5,51). La tasa de empleo de hormonoterapia adyuvante en varones candidatos a dicho tratamiento se encuentra por debajo de la empleada en mujeres (52). En varones se ha descrito una tasa elevada de discontinuación del tratamiento con tamoxifeno relacionada con la toxicidad asociada al mismo (trombosis venosa, catarata, disfunción sexual, cambios de humor, sofocos o calambres) (2,53). La duración recomendada ha de ser individualizada en función del riesgo entre 5 y 10 años (2).

Enfermedad avanzada. Tratamiento sistémico

Las recomendaciones para la aproximación a los varones con CM avanzado son extrapoladas de las mujeres en este escenario, la proporción de varones incluidos en ensayos clínicos es limitada y la evidencia en este sentido mucho más débil (4,55). En los pacientes con CM RH-positivo HER2 negativo el uso de orquiectomía bilateral puede obtener tasas de respuesta por encima del 50% según las series, pero se prefieren otras opciones considerando el impacto físico-psicológico de este procedimiento.

De acuerdo con las recomendaciones del ABC4, la terapia hormonal es la elección en el caso de varones con CM RH-positivo HER2-negativo, y dentro de ello el tamoxifeno es la opción preferida frente a los IAs que han de ser empleados junto con agonistas LHRH u orquiectomía, siendo empleados en monoterapia solo bajo un régimen de estrecha monitorización de la respuesta (55).

Los datos que apoyan el uso de fulvestrant en varones son aun limitados si bien se han descrito respuestas en distintas líneas de tratamiento (56). Los datos sobre la quimioterapia paliativa en enfermedad avanzada en varones son igualmente limitados y se extrapolan las indicaciones de tratamiento en mujeres para cada escenario.

Perspectivas futuras

A medida que se conocen las diferencias biológicas del CM del varón se ponen de manifiesto que se trata de una entidad biológicamente distinta en múltiples aspectos del CM de la mujer, solo el avance en este sentido permitirá mejorar las estrategias terapéuticas en esta población infra-representada en los ensayos clínicos. Los esfuerzos colaborativos como el International Male Breast Cancer Program coordinado por la EORTC están dando pasos significativos en esta dirección. Nuevas terapias dirigidas pe frente al receptor de andrógenos están siendo evaluadas en esta población y han suscitado gran interés recientemente (5,57).

En definitiva, el cáncer de mama del varón es una entidad poco frecuente, pero con unas peculiaridades tumorales y terapéuticas que es necesario conocer. Su forma de presentación más frecuente es ginecomastia asimétrica o presencia de nodulación dura mamaria. Su tipo anatomiopatológico más frecuente es carcinoma ductal con expresión hormonal positivo, siendo menos frecuente la expresión de HER-2. La comparación entre el CM de la mujer y del varón permite describir 2 grupos de CM masculino con expresión de estrógenos: Luminal M1 y M2 (éste último no descrito en mujeres). El tratamiento quirúrgico local suele ser la mastectomía debido a la escasa masa mamaria en el varón, no estando contraindicada la cirugía conservadora y posterior radioterapia local. El tratamiento de radioterapia complementaria sigue similares indicaciones que en la mujer. El tratamiento hormonal adyuvante de elección es el tamoxifeno. Es necesario remitir al paciente a una unidad de cáncer heredofamiliar para estudio reglado tras el diagnóstico de cáncer de mama.

Bibliografía

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 1 de enero de 2018;68(1):7-30.
- 2 Giordano SH. Breast Cancer in Men. New England Journal of Medicine. 14 de junio de 2018;378(24):2311-20.
- 3 Miao H, Verkooijen HM, Chia K-S, Bouchardy C, Pukkala E, Larønningen S, et al. Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. JCO. 20 de noviembre de 2011;29(33):4381-6.
- 4 Fentiman I. Male Breast Cancer [Internet]. Springer International Publishing; 2017. <https://books.google.es/books?id=zxs9DgAAQBAJ>
- 5 Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 28 de septiembre de 2018 [citado 25 de noviembre de 2018]; <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
- 6 Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. Clinical Breast Cancer. octubre de 2018;18(5):e997-1002.
- 7 Lautrup MD, Thorup SS, Jensen V, Bokmand S, Haugaard K, Hoejris I, et al. Male breast cancer: a nation-wide population-based comparison with female breast cancer. Acta Oncologica. 4 de mayo de 2018;57(5):613-21.
- 8 Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. J Clin Oncol. 10 de enero de 2010;28(2):232-9.
- 9 Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Seminars in Oncology. agosto de 2017;44(4):267-72.
- 10 Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. Ann Oncol. 1 de junio de 2013;24(6):1434-43.
- 11 Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. Curr Oncol Rep. enero de 2016;18(1):1.
- 12 Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst. 5 de diciembre de 2007;99(23):1811-4.
- 13 Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. Ann Oncol. 1 de noviembre de 2013;24(suppl_8):viii75-82.
- 14 Postula KV, Andolina LM, Theobald K, McGill AK, Sutcliffe E, Arvai KJ, et al. Abstract PD7-11: The role of multi-gene hereditary cancer panels in male patients with breast cancer. Cancer Res. 15 de febrero de 2018;78(4 Supplement):PD7-11-PD7-11.
- 15 Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic

Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. J Clin Oncol. 20 de junio de 2015;33(18):2041-50.

- 16** Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and Hormonal Risk Factors for Male Breast Cancer: Male Breast Cancer Pooling Project Results. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 1 de diciembre de 2018];106(3). <https://academic.oup.com/jnci/article/106/3/djt465/986640>
- 17** Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD, Argus AD, Bailey L, Carkaci S, et al. ACR Appropriateness Criteria Evaluation of the Symptomatic Male Breast. Journal of the American College of Radiology. julio de 2015;12(7):678-82.
- 18** Omar LA, Eads ED, Seiler SJ, Evans WP. Imaging of Male Breast Cancer. :8.
- 19** Chesebro AL, Rives AF, Shaffer K. Male Breast Disease: What the Radiologist Needs to Know. Current Problems in Diagnostic Radiology [Internet]. julio de 2018 [citado 1 de diciembre de 2018]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0363018818300616?via%3Dhub>
- 20** Shin K, Martaindale S, Whitman GJ. Male Breast Magnetic Resonance Imaging: When is it Helpful? Our Experience Over the Last Decade. Current Problems in Diagnostic Radiology [Internet]. enero de 2018 [citado 2 de diciembre de 2018].
- 21** Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. The Oncologist. 1 de junio de 2015;20(6):586-92.
- 22** Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race. Cancer. 1 de mayo de 2013;119(9):1611-7.
- 23** Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men. Cancer. 1 de julio de 2004;101(1):51-7.
- 24** Tsoukalas N, Moirogiorgou E, Tolia M, Pistamaltzian N, Bournakis E, Papadimitriou K, et al. Risk Factors, Pathological and Phenotypic Features of Male Breast Cancer in Greece. Anticancer Res. 1 de marzo de 2014;34(3):1291-4.
- 25** Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, Cserni G, Dent J, Fulford L, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. Scientific Reports. 28 de marzo de 2017;7:45293.
- 26** Serdy KM, Leone JP, Dabbs DJ, Bhargava R. Male Breast CancerA Single-Institution Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. Am J Clin Pathol. 1 de enero de 2017;147(1):110-9.
- 27** Kornegoor R, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, Hogenes MCH, de Bruin PC, Oudejans JJ, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. Modern Pathology. marzo de 2012;25(3):398-404.
- 28** Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al.

Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NAB CG International Male Breast Cancer Program. Annals of Oncology [Internet]. 28 de octubre de 2017 [citado 25 de noviembre de 2018].

- 29 Abreu MH, Afonso N, Abreu PH, Menezes F, Lopes P, Henrique R, et al. Male breast cancer: Looking for better prognostic subgroups. *The Breast*. 1 de abril de 2016;26:18-24.
- 30 Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, Thorstenson S, Amini R-M, Holmqvist M, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta Oncol*. enero de 2013;52(1):102-9.
- 31 Fentiman IS. The biology of male breast cancer. *The Breast*. 1 de abril de 2018;38:132-5.
- 32 Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer – Lost in translation? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1 de agosto de 2014;53:526-35.
- 33 Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer – Lost in translation? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1 de agosto de 2014;53:526-35.
- 34 Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringnér M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Research*. 14 de febrero de 2012;14(1):R31.
- 35 Johansson I, Ringnér M, Hedenfalk I. The Landscape of Candidate Driver Genes Differs between Male and Female Breast Cancer. *PLOS ONE*. 23 de octubre de 2013;8(10):e78299.
- 36 Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology*. 1 de enero de 2016;68(1):110-8.
- 37 Callari M, Cappelletti V, De Cecco L, Musella V, Miodini P, Veneroni S, et al. Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 de junio de 2011;127(3):601-10.
- 38 Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC, et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 de agosto de 2016;22(16):4045-56.
- 39 Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu C-G, et al. MicroRNA expression profiling of male breast cancer. *Breast Cancer Research*. 10 de agosto de 2009;11(4):R58.
- 40 Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast Cancer in Men in the US: A population-based study of diagnosis, treatment and survival. *Cancer*. 1 de agosto de 2010;116(15):3558-68.
- 41 Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, McCullough D, Petkov VI, Shak S. Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. *JCO*. 27 de marzo de 2018;36(14):1396-404.

- 42** Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, Fried G, Kaufman B, Peretz T, et al. The 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX®) in Estrogen Receptor-Positive Male Breast Cancer: Experience in an Israeli Cohort. *Oncology*. 2014;87:1-6.
- 43** Dubrovsky E, Raymond S, Chun J, Schnabel F. Abstract P5-23-03: Gene expression profiling in male breast cancer. *Cancer Res*. 15 de febrero de 2018;78(4 Supplement): P5-23-03-P5-23-03.
- 44** Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2010;28(12):2114-22.
- 45** Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clinical Breast Cancer*. 1 de abril de 2016;16(2):101-4.
- 46** Fentiman IS. Surgical options for male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 de diciembre de 2018;172(3):539-44.
- 47** Staruch RMT, Rouhani MJ, Ellabban M. The surgical management of male breast cancer: Time for an easy access national reporting database? *Annals of Medicine and Surgery*. 1 de agosto de 2016;9:41-9.
- 48** Gentilini O, Chagas E, Zurruda S, Intra M, Cicco CD, Gatti G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Male Patients with Early Breast Cancer. *The Oncologist*. 1 de mayo de 2007;12(5):512-5.
- 49** Altman AM, Kizy S, Yuan J, Denbo JW, Jensen EH, Hui JYC, et al. Distribution of 21-Gene Recurrence Scores in Male Breast Cancer in the United States. *Annals of Surgical Oncology*. agosto de 2018;25(8):2296-302.
- 50** Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1 de junio de 2018;25(6):1530-5.
- 51** Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1 de enero de 2013;137(2):465-70.
- 52** Venigalla S, Carmona R, Guttmann DM, Jain V, Freedman GM, Clark AS, et al. Use and Effectiveness of Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Men. *JAMA Oncology*. 11 de octubre de 2018;4(10):e181114.
- 53** Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology*. 2016;4(5):776-88.
- 54** Ottini L, Ottini L, Capalbo, Rizzolo, Silvestri V, Rizzo, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. octubre de 2010;45.

- 55** Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol [Internet]. [citado 15 de agosto de 2018]. <https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1634/5055519>
- 56** Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos M-A, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. Breast Cancer Res Treat. 1 de enero de 2015; 149(1):269-75.
- 57** Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. Cancer Metastasis Rev [Internet]. 19 de septiembre de 2018 [citado 25 de noviembre de 2018]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10555-018-9761-x>

3.7.2 ESCENARIOS ESPECÍFICOS EN CÁNCER DE MAMA.

Cáncer de mama inflamatorio

Objetivos



Conocer la definición del cáncer de mama inflamatorio.



Conocer la biología de este subgrupo de cáncer de mama y sus características clínicas.



Conocer las peculiaridades en su manejo clínico.

Introducción y epidemiología

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) es un tipo infrecuente de CM, que representa en torno al 0,5-2% de los CM diagnosticados. Parece que su incidencia está aumentando más que la del CMNI. Se trata de un CM con un fenotipo agresivo, asociado con un mal pronóstico, que acumula un alto número de muertes en comparación con el resto de CM (7% de toda la mortalidad por CM, cuando su incidencia no supera el 2% de los CM).

Se diagnostica a edades más tempranas que el CMNI (alrededor de 5 años antes) y es más frecuente entre pacientes de raza negra, pudiendo representar hasta un 10% de los CM en ciertas zonas geográficas como Oriente Medio o norte de África. Debido a su diagnóstico en mujeres más jóvenes, es responsable de un mayor número de años de vida perdidos que el resto de CM.

Factores de riesgo

En general, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de un CMI específicamente no son bien conocidos. El CMI se asocia con un alto índice de masa corporal, tanto entre las mujeres post-menopáusicas como en las pre-menopáusicas, esto último a diferencia del CMNI. Esta relación podría explicarse porque la obesidad se asocia con una infiltración del tejido mamario por macrófagos, propiciando la inflamación crónica.

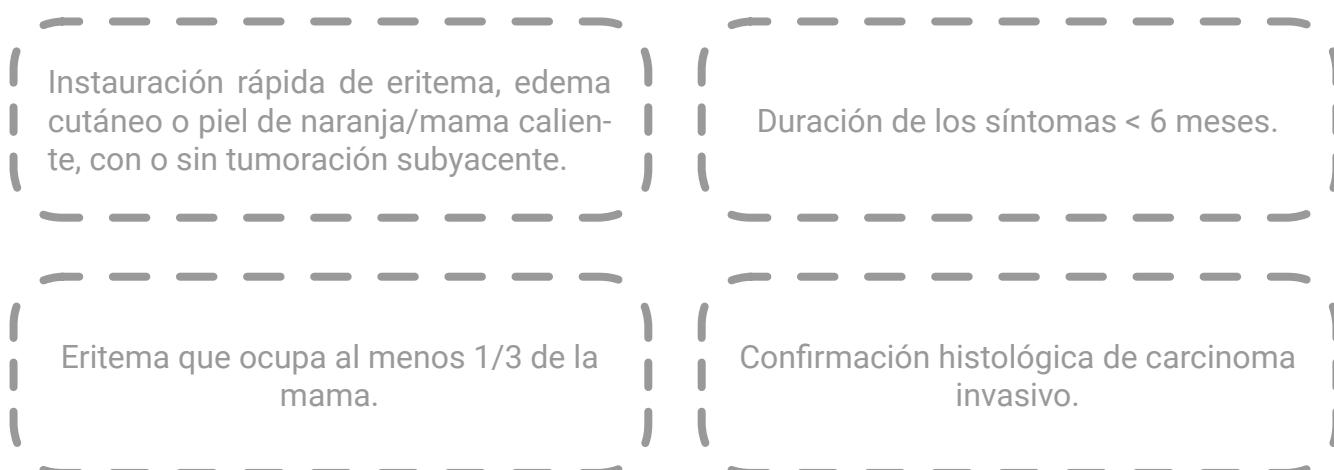
Se han objetivado dos perfiles epidemiológicos distintos entre las pacientes con CMI. Por un lado, mujeres afroamericanas con edad joven al nacimiento del 1er hijo, multiparidad y ausencia de lactancia materna. Esto se debería a una involución aberrante del tejido mamario tras el embarazo, con la formación de un microambiente pro-inflamatorio, producción de estrés oxidativo y daño al ADN, así como acúmulo de células madres tumorales. La repetición de este círculo con las gestaciones subsecuentes promovería el enriquecimiento de un microambiente pro-tumoral y facilitaría la proliferación celular inducida por hormonas y expansión clonal. Por otro lado, mujeres de raza caucásica, con edad tardía al 1er embarazo, en las que el tejido mamario acumula daño molecular, haciéndolo más susceptible a carcinógenos, con proliferación celular y expansión clonal inducida por hormonas durante el embarazo.

El CMI parece tener una mayor incidencia en países en vías de desarrollo en comparación con países desarrollados.

Diagnóstico

El diagnóstico de CMI es un diagnóstico clínico, caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas cutáneos y la confirmación histológica de cáncer de mama.

El diagnóstico de CMI requiere los siguientes criterios:



Exploración física

A la exploración física, el CMI se caracteriza por eritema difuso de la mama y calor local, acompañados de edema cutáneo, con aspecto de piel de naranja, con o sin tumoración subyacente. Se recomienda la toma de fotografías basales para documentar los hallazgos clínicos al diagnóstico.



Yamauchi et al. The Oncologist 2012.

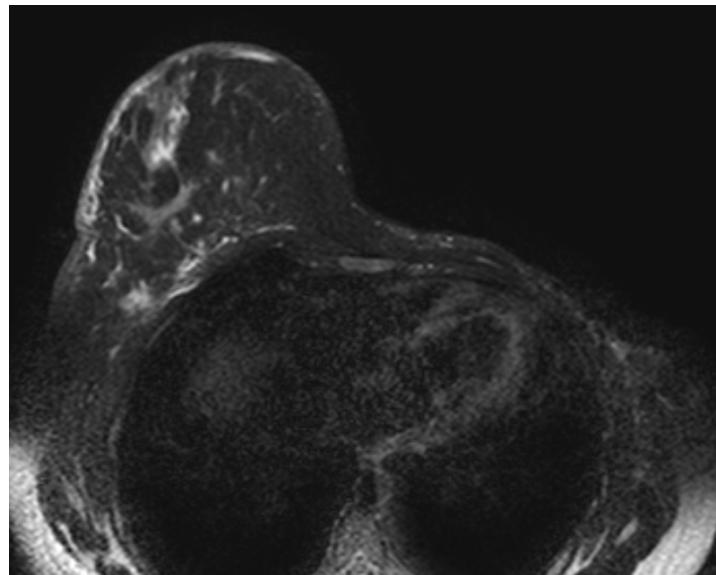
Pruebas complementarias

Mamografía/ecografía

No hay datos radiológicos específicos del cáncer de mama inflamatorio. En la mamografía puede objetivarse una masa tumoral, engrosamiento cutáneo y trabecular de la mama, áreas de calcificaciones o distorsión parenquimática. Sin embargo, la mamografía tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de CMI por la distribución difusa de las alteraciones. Dada la menor sensibilidad en estos tumores y la velocidad de crecimiento de los CMI, el diagnóstico por alteraciones en la mamografía de cribado ocurre en menos del 10% de los CMI. La ecografía de la mama puede detectar una masa potencialmente biopsiable en la amplia mayoría de CMI, y es esencial para la estadificación inicial y valoración de áreas ganglionares axilares.

RM mamaria

Los hallazgos típicos del CMI en la RM son el edema mamario difuso y prepectoral, engrosamiento cutáneo difuso que realza con el contraste (objetivado en > 90% de los CMI a diferencia de los CM de larga evolución, ver imagen) y realces tipo masa o nodulillares por la mama. Con la RM se logra identificar masa mamaria subsidiaria de biopsia en prácticamente la totalidad de las pacientes con CMI.



RM con realce cutáneo por CMI

Biopsia

Es imprescindible la confirmación histológica de malignidad, acompañada de los cambios cutáneos. Se recomienda biopsia de la masa tumoral si hay masa palpable subyacente, y debería obtenerse asimismo una biopsia cutánea que englobe la totalidad del grosor cutáneo, ya que uno de los sellos de esta enfermedad es la invasión linfática por células tumorales, identificándose en más del 75% de los casos. Esta biopsia de la piel, aunque recomendable, no es necesaria para el diagnóstico.

Estadificación axilar

Hasta el 85% de los CMI van a tener afectación axilar al diagnóstico. En caso de adenopatías sospechosas se recomienda la confirmación histológica mediante PAAF o BAG. La BSGC no se considera una técnica adecuada en el CMI, y se han descrito alta tasa de falsos negativos en la BSGC post-neoadyuvancia. De esta forma, tanto las guías ASCO 2016 como las guías NCCN 2018 desaconsejan la realización de BSGC en CMI.

Estadificación a distancia

El CMI se caracteriza por un patrón de diseminación metastásica precoz, y se estima que hasta el 40% de los CMI van a presentar metástasis a distancia al diagnóstico (frente al 6-10% del resto de CM).

Los CMI presentan hasta en el 85% de los casos afectación ganglionar al diagnóstico y hasta en un 40% metástasis a distancia.

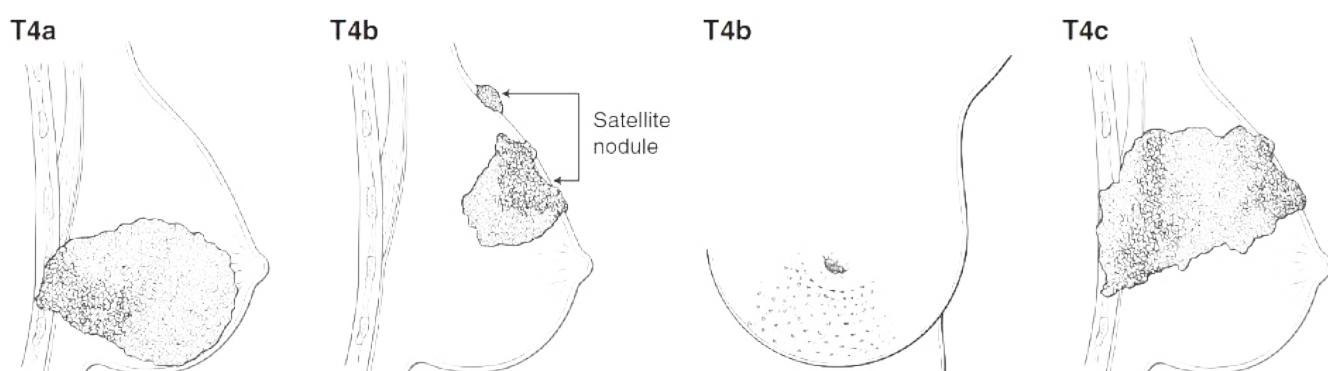
El CMI se define como un T4d en la estadificación TNM de la AJCC (8^a edición). Es importante diferenciarlos de otras formas de CMNI que pueden llevar a confusión:

La identificación de émbolos linfáticos sin los cambios clínicos cutáneos debe estadificarse de acuerdo al tamaño tumoral (T1-T3) y no como un T4d.

Cánceres de mama localmente avanzados que invaden la dermis o ulceran la piel sin los cambios cutáneos característicos, no deben considerarse T4d (ver imagen).

Cánceres de larga evolución que se han descuidado y presentan los cambios clínicos del CMI tampoco deben considerarse como CMI, ya que la definición de CMI incluye la rapidez de instauración, con <6 meses desde la aparición de los síntomas.

Es importante señalar que en el caso de definirse un tumor como carcinoma inflamatorio, se considerará como tal a lo largo de la evolución, independientemente de la respuesta que se obtenga con los tratamientos.



*Diagnóstico diferencial del CM localmente avanzado no inflamatorio.
AJCC TNM Staging 8th edition*

Diagnóstico diferencial

El CMI es con frecuencia confundido inicialmente con otra patología, lo que conlleva retrasos diagnósticos en un porcentaje significativo de casos. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con mastitis, otros procesos inflamatorios o infecciosos, y sarcomas. Muchas pacientes son diagnosticadas tras varias tandas de antibioterapia.

El diagnóstico del CMI es un diagnóstico clínico e incluye los siguientes criterios: instauración rápida de eritema, edema cutáneo o piel de naranja, con o sin tumoración subyacente, duración de los síntomas < 6 meses, eritema que ocupa al menos 1/3 de la mama y confirmación histológica de carcinoma invasivo. El CMI es un estadio T4d.

Características clínicas e histopatológicas

El CMI es un tumor con un fenotipo agresivo, generalmente de alto grado y de tipo ductal usual no específico. Se pueden encontrar todos los subtipos IHQ y moleculares dentro del CMI. Las células tumorales en sí no presentan diferencias con respecto a otros tumores de mama de fenotipo agresivo, aunque con frecuencia se distribuyen formando agrupaciones diseminadas por la mama y vasos linfáticos cutáneos, sin formar masas tumorales, lo que justifica la alta tasa de falsos negativos en las pruebas de imagen. Con frecuencia se evidencian "skip" metástasis, como lesiones en la mama separadas por tejido mamario sano, probablemente secundarias a circulación por los linfáticos. Se objetiva una mayor neovascularización y linfangiogénesis que en el resto de CM.

A nivel del perfil inmunohistoquímico (IHQ), la expresión de receptores hormonales es menos frecuente que en el CM no inflamatorio, y por el contrario existe un enriquecimiento en tumores con sobreexpresión de HER2 y carcinomas de mama triple negativos:

Alrededor del 30-50% de CMI presentarán expresión de receptores hormonales (RE y/o RP > 1% según las guías AS-CO-CAP), frente a un 60-80% en CMNI.

En torno a un 40% de tumores HER2-positivos, frente a 20-25% en CMNI.

Alrededor de 30% de tumores triples negativos, frente a un 10-15% entre el CMNI.

Parece que cada uno de estos subtipos se asocia con un peor pronóstico en cuanto a SLE y SG en comparación con los CMNI del mismo subtipo. Con respecto a pacientes con CMI receptores hormonales positivos, se ha objetivado un mal pronóstico y pobre

respuesta al tratamiento endocrino.

De la misma manera que el CMTN es una enfermedad heterogénea, el CMI TN engloba también una población heterogénea de pacientes. Entre estas pacientes con CMI TN se objetiva una distribución similar de subtipos de triple negativo de Lehmann (BL1, BL2, M, MSL, IM y LAR) al de los CMTN no inflamatorios.

A nivel molecular, el CMI se caracteriza por un fenotipo agresivo, hiperproliferativo, con expresión de vías de señalización inflamatorias, células madre, y angiogénesis.

Existe una menor proporción de expresión de receptores hormonales en CMI, y una sobre-representación de tumores HER2-positivos y CMTN.

Fisiopatología

Los cambios en la piel característicos del CMI se deben a émbolos tumorales en los vasos linfáticos dérmicos, y no por infiltración por células inflamatorias. Aunque la documentación de émbolos tumorales linfáticos dérmicos apoya el diagnóstico, no es necesaria.

Una característica del CMI es la sobreexpresión de e-cadherina, una glicoproteína implicada en la adhesión intercelular, de forma ubicua en el tumor, émbolos tumorales linfáticos y metástasis de CMI. Parece que esta sobreexpresión de e-cadherina es responsable de la formación de los microémbolos, al facilitar el movimiento de células tumorales a los vasos linfáticos. Una vez en los vasos linfáticos, las células tumorales no podrían unirse a las células endoteliales y se impediría de esta forma su extravasación, y, en consecuencia, taponaría los vasos linfáticos formando los microémbolos. Otra teoría sobre el origen de los microémbolos sugeriría que las células progenitoras normales podrían rodear al tumor formando vasos linfáticos alrededor, y creando de esta forma los émbolos.

Los cambios cutáneos en el CMI se deben a émbolos tumorales linfáticos y no a la infiltración por células inflamatorias.

Tratamiento del CMI

El tratamiento del CMI debe incluir las 3 modalidades: tratamiento sistémico, cirugía radical y radioterapia. En series antiguas con cirugía exclusiva, >90% de pacientes presentaban una recaída y/o enfermedad metastásica a los 2 años del diagnóstico, y la SG a 5 años era < 5%. Por tanto, no debe considerarse el tratamiento quirúrgico exclusivo sin tratamientos complementarios.

En el caso de ausencia de metástasis (T4d, N0-N3, M0), el tratamiento es similar al del CM general, salvo por la excepción de que la cirugía conservadora y BSGC no son opciones adecuadas, incluso en el caso de buena respuesta a la QTNA. El abordaje habitual es la quimioterapia neoadyuvante (QTNA), seguido de mastectomía con linfadenectomía axilar y posterior RT complementaria. En el caso del CMI debe plantearse la administración de la QT en el escenario neoadyuvante, ya que el abordaje quirúrgico de entrada se asocia con un peor pronóstico. En los tumores HER2-positivos deberá asociarse terapia antiHER2 con trastuzumab y pertuzumab, y hormonoterapia complementaria posterior en el caso de receptores hormonales positivos.

En pacientes con CMI E IV, el tratamiento sistémico con QT y agentes anti-HER2 si clínicamente indicados, debería ser también la aproximación inicial al tratamiento. En el caso de lograr una buena respuesta, debería discutirse en comités multidisciplinares la posibilidad de realizar una cirugía de la mama y/o la administración de radioterapia. Aunque los beneficios en términos de SLE y SG del tratamiento local en pacientes con enfermedad metastásica no están bien documentados, dada la morbilidad de la progresión locoregional (desarrollo de mamas en coraza, dolor, ulceración, y sangrado), debería valorarse la opción de un tratamiento locoregional.

Además de una alta incidencia de metástasis a distancia al diagnóstico, hasta en el 27% de los CMI se detecta afectación ganglionar contralateral, y en el 13% afectación ganglionar exclusivamente contralateral, sin afectación a distancia. En estos casos se puede plantear un abordaje radical, con datos que sugieren un intervalo libre de enfermedad prolongado.

El tratamiento del CMI debería incluir el tratamiento sistémico, cirugía radical y radioterapia complementaria. El CMI es una indicación de QT neoadyuvante.

Cirugía

La cirugía sólo debería llevarse a cabo en el caso de que sea posible una resección macroscópica completa. La cirugía con obtención de márgenes negativos se asocia con un mejor control local y un mejor pronóstico.

En el CMI se recomienda la realización de mastectomía independientemente de la respuesta. Esta indicación se basa en que podría quedar enfermedad residual en la piel de la mama afectada a pesar de una buena respuesta, y que, además, el CMI no se incluyó en los ensayos que demostraron la seguridad de la cirugía conservadora con radioterapia frente a la mastectomía. Por tanto, no se puede recomendar la realización de una cirugía conservadora en el CMI. Ciertos grupos, como el UK

Inflammatory Breast Cancer Working group, comienzan a cuestionar esta indicación, refiriendo que no habría contraindicación para plantear una cirugía conservadora en casos seleccionados, con baja carga tumoral, buena respuesta al tratamiento

neoadyuvante, y siempre que se puedan asegurar márgenes libres. Sin embargo, de momento la recomendación global en CMI es la realización de una mastectomía independientemente de la respuesta.

En el caso de pacientes con sospecha clínica de afectación ganglionar al diagnóstico, no se recomienda la realización de BSGC post-neoadyuvancia por ausencia de migración del radiotrazador en hasta el 75% de los casos. Se recomienda por tanto la linfadenectomía de niveles I y II.

Se desaconseja la reconstrucción mamaria inmediata por el alto riesgo de recidiva local. Dada la afectación cutánea característica del CMI, no se recomienda la reconstrucción inmediata con colocación de expansor, ya que esta técnica requiere la conservación de piel. Se recomienda por el contrario la reconstrucción mamaria en diferido.

La mastectomía y linfadenectomía axilar es la técnica quirúrgica de elección en el CMI. Se desaconseja la realización de BSGC post-neoadyuvancia en CMI. No se recomienda la reconstrucción mamaria inmediata.

En el caso de no objetivarse una respuesta adecuada a la neoadyuvancia, y que no sea posible una cirugía con márgenes libres, debería plantearse una 2^a línea de QT o la radioterapia.

Radioterapia

Se recomienda la administración de radioterapia complementaria tras mastectomía independientemente de la respuesta al tratamiento. En general, se recomienda la administración de > 50 Gy sobre el lecho de mastectomía y cadenas ganglionares ipsilaterales, axilares, supra e infraclaviculares. La irradiación de cadena mamaria interna sólo debería realizarse en el caso de sospecha de afectación. Aunque la radioterapia no ha demostrado un aumento de la supervivencia global, sí se asocia con un aumento del control local. Parece que una dosis escalada de RT de hasta 66 Gy se asocia con mejores resultados, especialmente en pacientes de alto riesgo (pobre respuesta a la QT, márgenes quirúrgicos positivos o cercanos, afectación de 4 o más adenopatías tras QTNA y edad < 45 años).

La radioterapia puede plantearse también de forma prequirúrgica en el caso de tumores no operables, e incluso se ha estudiado su uso en combinación con la quimioterapia, sin asociar cirugía. Un ensayo clínico monocéntrico llevado a cabo entre 1983 y 1989 evaluó el tratamiento alternado con QT y RT en CMI no metastásico, sin cirugía. Se incluyeron 124 pacientes, la mayoría de ellas con afectación ganglionar (cN1 68% y cN2 11%). Con una mediana de seguimiento de 20 años, la tasa de control local era del 82%. La supervivencia global a 10 y 20 años fue del 39 y 19% respectivamente, similares a las descritas en pacientes tratados con cirugía. La mayoría de las recaídas locales ocurrieron durante los 4 primeros años y las recaídas metastásicas en los 3 primeros

años.

Por tanto, existen indicios de que un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia podría obtener buenos resultados en CMI. Sin embargo, la combinación de tratamiento sistémico, cirugía y radioterapia sigue siendo el abordaje recomendado en estas pacientes.

Hay indicación de radioterapia tras la cirugía en CMI, independientemente de la respuesta. La radioterapia puede ser una opción en pacientes sin posibilidad de cirugía con márgenes libres.

Tratamiento sistémico

Como se ha comentado previamente, el tratamiento sistémico debe ser el tratamiento inicial en el CMI. Al igual que en el resto de CM, el perfil IHQ del tumor es el factor más determinante en la elección del tratamiento en el CMI.

Aunque no existe un esquema terapéutico estándar, en general, las guías recomiendan el tratamiento secuencial con antraciclinas y ciclofosfamida, seguido de taxanos, similar al tratamiento de los CMNI localmente avanzados. La incorporación de los taxanos al tratamiento del CMI ha demostrado un incremento en las tasas de respuesta patológica completa (pCR). Los esquemas en dosis densas, administrados quincenalmente, pueden ser una opción en estas pacientes de alto riesgo. En pacientes con CMI triple negativo o HER2-positivo se puede valorar la incorporación de sales de platino al tratamiento, al demostrar un incremento en la tasa de respuestas completas patológicas (pCR).

La respuesta obtenida, y en concreto alcanzar una pCR tras la QTNA, asocia importante valor pronóstico e informa sobre el control local.

En el caso de sobreexpresión de HER2 debería asociarse un doble bloqueo antiHER2, y en el caso de expresión de receptores hormonales, hormonoterapia complementaria. El trastuzumab puede combinarse de forma segura con la radioterapia.

El tratamiento sistémico del CMI E IV o recidivado, debería seguir las indicaciones del tratamiento del CM E IV no inflamatorio.

En pacientes con CMI HER2-negativo y enfermedad residual tras neoadyuvancia se puede plantear el tratamiento adyuvante con capecitabina tras los resultados del ensayo CREATE-X.

La monitorización de la respuesta debe realizarse mediante la exploración física y RM mamaria.

Terapia anti-HER2

El estudio NOAH evaluó la adición de trastuzumab al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio HER2-positivo. Este estudio incluyó 334 pacientes, de las cuales 77 tenían CMI. Las pacientes eran aleatorizadas a recibir trastuzumab además de la QT, basada en adriamicina y paclitaxel seguido de 3 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). Se objetivó un beneficio significativo con la adición de trastuzumab al tratamiento, con un incremento en la tasa de respuestas patológicas completas (pCR en mama y axila), del 19 al 38%. Además, se objetivó un beneficio en supervivencia libre de eventos (SLE) y una tendencia a un aumento en la supervivencia global (SG). Con una mediana de seguimiento de 5,4 años, la SLE era del 45% y 53% para los grupos de QT y trastuzumab respectivamente (HR 0,64, p=0,016). La SG a 5 años era del 74% y 63% para los grupos de trastuzumab y control. Al considerar el CMI por separado, estas diferencias eran aún más significativas, con una SLE a 5 años del 64% con trastuzumab frente al 24% en el grupo control, y del 74% frente a 44% en SG.

Recientemente se ha incluido el tratamiento con pertuzumab al tratamiento neoadyuvante del CMI debido a los resultados de los ensayos NeoSphere y TRYphaena, que, aunque no se llevaron a cabo en CMI específicamente (alrededor del 6-7% en ambos estudios), demostraron un beneficio con la incorporación de pertuzumab en términos de pCR y una tendencia a una mayor SLE y SG. En el estudio TRYphaena, la tasa de pCR en las 3 ramas (FEC seguido de docetaxel, trastuzumab y pertuzumab, FEC seguido de docetaxel, en combinación desde el inicio con trastuzumab y pertuzumab, y docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab) se situó entre el 57,3-66,2%. En el ensayo NeoSphere, las pacientes que recibieron docetaxel, trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante alcanzaron la pCR en el 45,8% de los casos, frente al 29,0% de aquellas tratadas con docetaxel y trastuzumab. Por tanto, se recomienda la administración de trastuzumab y pertuzumab en pacientes con CMI HER2-positivo.

En cuanto al tratamiento adyuvante, aunque el estudio APHINITY objetivó un beneficio modesto con el tratamiento con pertuzumab adyuvante hasta completar un año (recidivas en el 7,1% y 8,7% de las pacientes en las ramas de pertuzumab + trastuzumab frente a trastuzumab en monoterapia, HR=0,81, p=0,045), se vio que el mayor beneficio se concentraba en mujeres con alto riesgo de recaída. Esto sugiere que el tratamiento adyuvante combinado con trastuzumab y pertuzumab podría ser una opción en las pacientes con CMI.

El tratamiento estándar del CMI HER2-positivo incluye la QT neoadyuvante con doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab.

Hormonoterapia

Todas las pacientes con CMI y receptores hormonales positivos deberían recibir hormonoterapia tras la quimioterapia y cirugía. Dado las características de riesgo de

estas pacientes, se recomienda la extensión del tratamiento hormonal hasta 10 años. En mujeres pre-menopáusicas, debería valorarse la supresión ovárica con análogos de la LHRH asociado a tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa.

Otras terapias

Dado el mal pronóstico del CMI, se han llevado a cabo grandes esfuerzos para mejorar los resultados en estas pacientes, sin lograr beneficios significativos con los fármacos evaluados. Por un lado se estudió el potencial papel de bevacizumab en el tratamiento neoadyuvante del CMI, basado en el teórico aumento de la angiogénesis que existe en este subtipo de tumores. Sin embargo, no se objetivó de forma consistente un incremento significativo en las pCR con la incorporación de bevacizumab en el CMI, y, por tanto, no se recomienda su utilización. Por otro lado, dado que un 30% de CMI sobreexpresan el EGFR, se ha evaluado el tratamiento con lapatinib en CMI, un inhibidor dual de EGFR y HER2 de tipo tirosina kinasa. En un fase II en el que pacientes con CMI recibían 12 semanas de paclitaxel y lapatinib neoadyuvante, se objetivaron pCR de entorno al 18,2%.

Pronóstico

El CMI se asocia con un peor pronóstico y mayor riesgo de recaída que el CM localmente avanzado no inflamatorio, con una mediana de supervivencia a 5 años de en torno a 55%. Se estima que hasta un 40% de pacientes con CMI E III van a desarrollar metástasis a distancia a pesar de un tratamiento con QT, cirugía y radioterapia.

Este mal pronóstico se relaciona con la alta capacidad metastásica del CMI. En los primeros 5 años tras el diagnóstico, se objetiva una superposición entre las curvas de supervivencia del CMI E III y el CMNI E IV.

Al ajustar por estadio, existen importantes diferencias pronósticas entre el CMI y CMNI. En el estadio III, se estima que la SG de 4,75 años frente a 13,4 años para los CMI y CMNI respectivamente. En un análisis

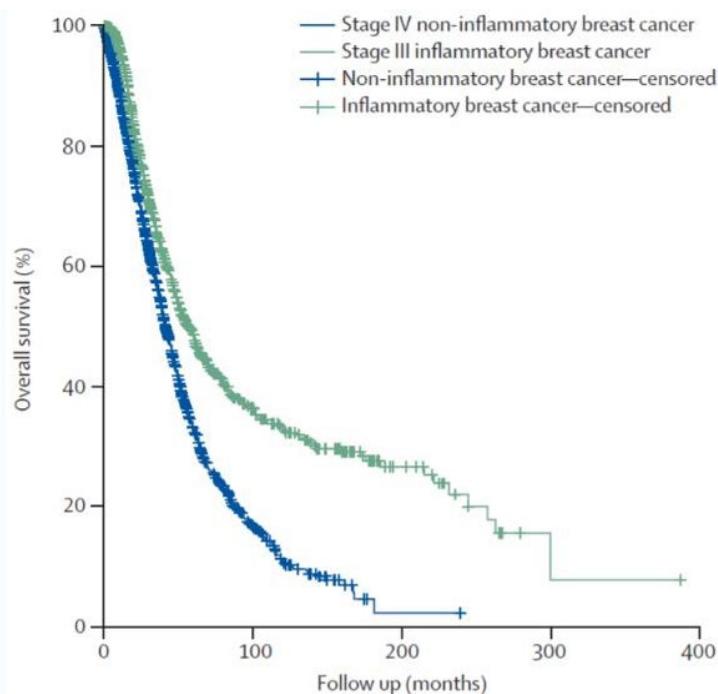


Figure 4: Recognition of the inherent metastatic behaviour of non-metastatic inflammatory breast cancer

Supervivencia global de CMI y CMNI. Dawood 2015

retrospectivo de > 1500 pacientes con CM con metástasis a distancia de inicio, se objetivó un peor pronóstico entre pacientes con cáncer de mama inflamatorio que entre aquellas con CM E IV no-inflamatorio (2,27 vs 3,40 años, p=0,013), aunque estos hallazgos pueden deberse en parte al enriquecimiento en tumores TN entre las pacientes con CM inflamatorio.

Estas diferencias pronósticas hacen que se haya propuesto una modificación al sistema de estadificación TNM de la AJCC, separando el CM E IV inflamatorio y no-inflamatorio.

El CMI se asocia con un peor pronóstico en comparación con el CMNI.

Bibliografía

- 1 Van Huden DJP. (2015). Inflammatory breast cancer: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol*, 93:116-126.
- 2 Rea D. (2015). Inflammatory breast cancer: time to standardise diagnosis assessment and management, and for the joining of forces to facilitate effective research. *Br J Cancer*, 112:1613–1615.
- 3 Lim B. (2018). Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. *Nat Rev Cancer*, 18:485-499.
- 4 Woodward. (2015). Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations. *Lancet Oncol*, 16: e568–76.
- 5 Lyman G. (2017). Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 35:561-564.
- 6 The American College of Surgeons. (2017). AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition.
- 7 Fouad T. (2018). Distinct epidemiological profiles associated with inflammatory breast cancer (IBC): A comprehensive analysis of the IBC registry at The University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Plos One*, 3:e0204372.
- 8 Fouad T. (2017). Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC–AJCC TNM staging system. *Lancet Oncol*, 18: e228-e232.
- 9 Ueno T. (2018). International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer*, 9:1437-1447.
- 10 NCCN Breast Cancer Guidelines 2018.
- 11 Lyman G. (2016). Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 35:561-564.
- 12 Fouad T. (2015). Overall survival differences between patients with inflammatory and noninflammatory breast cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*, 152: 407–416.
- 13 Copson E. (2018). The presentation, management and outcome of inflammatory breast cancer cases in the UK: Data from a multi-centre retrospective review. *Breast*, 42:133-141.
- 14 Bourgier C. (2012). Exclusive alternating chemotherapy and radiotherapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: 20 years of follow-up. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 82:690-695.
- 15 Gianni L. (2010). Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant

trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet, 375: 377–84.

- 16 Gianni L. (2014). Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol, 15: 640–47.
- 17 Schneeweiss A. (2013). Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol, 24: 2278–2284.
- 18 Schneeweiss A. (2018). Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer, 89:27-35.
- 19 Gianni L. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 13: 25–32.
- 20 Gianni L. (2016). 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol, 17: 791–800.
- 21 Bertucci F. (2016). Bevacizumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative inflammatory breast cancer (BEVERLY-1): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 17:600-11.
- 22 Gonçalves A. UNICANCER-PEGASE 07 study: a randomized phase III trial evaluating postoperative docetaxel–5FU regimen after neoadjuvant dose-intense chemotherapy for treatment of inflammatory breast cancer. Ann Oncol 26:1692–1697.

3.7.3 ESCENARIOS ESPECÍFICOS EN CÁNCER DE MAMA. Peculiaridades del manejo en población joven: fertilidad, embarazo y cáncer de mama

Objetivos



Conocer la repercusión del CM en la población joven.



Conocer el impacto de los tratamientos en la fertilidad y poder discutir con las pacientes las opciones de embarazo tras un cáncer de mama.



Aprender las generalidades del manejo del cáncer de mama diagnosticado durante la gestación.

Cáncer de mama en el embarazo

Definición y diagnóstico

El cáncer de mama gestacional se define como el cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo, en el año siguiente al parto o durante la lactancia. El CM es el tumor más frecuentemente diagnosticado en el embarazo, aunque representa < 1% de los CM. Sin embargo, su incidencia está aumentando debido al retraso en la edad de maternidad.

Presenta los mismos factores de riesgo que el cáncer de mama no gestacional. El embarazo puede incrementar de forma transitoria el riesgo individual de CM, con un efecto protector a largo plazo.

Características clínicas e histopatológicas

■ Presentación clínica :

Generalmente la presentación clínica de un CM gestacional es mediante la aparición de una tumoración indolora, aunque existen descritas presentaciones más raras en las que el lactante rechaza la leche materna del pecho con el tumor (signo del rechazo de la leche).

Los cambios fisiológicos que conllevan la gestación, con congestión mamaria, hipertrofia y telorrea, pueden dificultar la identificación de los síntomas y en consecuencia los retrasos diagnósticos son habituales, en torno a 1-2 meses desde la instauración de los síntomas. Por tanto, el diagnóstico suele hacerse en estadios más avanzados que en la población general, y hay una mayor incidencia de diagnósticos de tumores metastásicos de inicio que en la población general.

Toda masa mamaria persistente durante el embarazo debe ser investigada para evitar retrasos diagnósticos.

■ Diagnóstico y estadificación :

Es necesaria una adecuada estadificación de la enfermedad al diagnóstico. La estadificación locorregional debe hacerse como en la mujer no gestante, con ecografía, mamografía (con adecuada protección abdominal la irradiación fetal es mínima) y RM mamaria. La estadificación a distancia se debe realizar con técnicas que no conlleven irradiación, como la ecografía abdominal, radiografía de tórax con la protección adecuada o RM en caso de sospecha de metástasis. La RM debe realizarse sin contraste ya que el gadolinio cruza la barrera placentaria y se ha asociado con malformaciones, sobre todo en el 1T.

Histopatología :

La histopatología de las pacientes con cáncer de mama gestacional se parece al del CM de las mujeres < 35 años. En general suelen ser tumores agresivos, de alto grado histológico, de tipo ductal usual y con mayor incidencia de invasión linfovascular. Se estima que hasta el 50-70% presentarán afectación ganglionar al diagnóstico.

Sólo alrededor del 25% de los CM son RH+ (frente al 60% del CM en la población general) y hasta un 40% sobreexpresan el HER2 (frente al 15-20% de la población general). Existe por tanto un enriquecimiento en tumores triple negativos y HER-2 positivos.

Parece que el cáncer de mama gestacional no se asocia con un peor pronóstico per se, sino que estas características agresivas se deben más bien a su semejanza con los tumores en mujeres jóvenes.

Suelen ser tumores de tipo ductal, de alto grado, y hay una mayor incidencia de CMTN y HER2-positivo.

Tratamiento del CM gestacional

El tratamiento del CM gestacional es una situación compleja, ya que debe atenderse al bienestar de la paciente y del feto. El manejo de esta situación debería llevarse a cabo en centros con experiencia en el manejo del CM gestacional, y por un equipo multidisciplinar compuesto por oncólogos, obstetras, cirujanos, radioterapeutas...

Las principales recomendaciones a la hora de plantear un tratamiento son:

El tratamiento del CM gestacional debe asemejarse lo máximo posible al estándar de tratamiento de esta misma patología en la población general.

Es importante no retrasar el inicio del tratamiento salvo que el parto estuviese ya planeado en las siguientes 2 a 4 semanas.

La interrupción del embarazo no se asocia a un mejor pronóstico oncológico.

La edad gestacional es un factor clave en la planificación del tratamiento, ya que según el trimestre de gestación van a existir unas limitaciones u otras.

El objetivo es un parto a término, >37 semanas, y evitar en todo lo posible la prematuridad.

La estrategia del tratamiento va a depender del tipo histológico, estadiaje y momento del embarazo.

La interrupción del embarazo no se asocia con un mejor pronóstico. El manejo del CM gestacional debe parecerse lo más posible al tratamiento del CM de la población general.

■ Tratamiento locorregional :

Cirugía

La cirugía y la anestesia son seguras en los 3 trimestres del embarazo, asociándose a un riesgo fetal mínimo. Se requiere una monitorización fetal estrecha, y es importante un adecuado control analgésico y tromboprofilaxis. El proceso de decisión sobre el tipo de cirugía debería ser el mismo que para el cáncer de mama poblacional, aunque teniendo en cuenta las consideraciones sobre el tratamiento radioterápico posterior.

Mastectomía puede ser el tratamiento de elección incluso en E I y II, al evitarse de esta forma la necesidad de radioterapia. La reconstrucción mamaria deberá retrasarse hasta después del parto, ya que debido a los cambios fisiológicos de la mama, el resultado estético no va a ser el adecuado.

Cirugía conservadora se puede optar por cirugía conservadora cuando la radioterapia se pueda retrasar hasta después del parto. En general, dado que suelen ser tumores más localmente avanzados que en la población general y con una alta proporción de tumores TN o HER2-positivos, la amplia mayoría de los tumores diagnosticados durante el embarazo van a precisar QT complementaria, y, por tanto, el posponer la RT a después del parto rara vez es un problema.

Existen datos controvertidos sobre la seguridad de la **biopsia selectiva** del ganglio centinela.

Radioterapia

Se debería de evitar el uso de la radioterapia durante el embarazo por su efecto teratogénico sobre el feto, salvo casos excepcionales en los que se necesite de forma urgente y el campo de irradiación se sitúe lejos del útero. La radioterapia puede producir pérdida de la gestación, malformaciones fetales, retraso en el crecimiento o desarrollo fetal, retraso mental, efectos mutagénicos y carcinogénicos, con un aumento de la incidencia de cáncer en la infancia.

La radioterapia debería por tanto retrasarse hasta el post-parto siempre que sea posible, aunque rara vez es un problema por su administración tras la quimioterapia.

La cantidad de radiación a la que el feto es expuesto dependerá de la dosis y edad gestacional. Incluso con la protección adecuada el riesgo aumenta conforme avanza el embarazo debido al crecimiento fetal y su acercamiento al diafragma.

De forma general, se contraindica la administración de RT durante el embarazo. Deberá retrasarse hasta el post-parto siempre que sea posible.

■ Tratamiento sistémico :

La mayoría de los CM gestacionales van a precisar quimioterapia complementaria (alto grado histológico, alta incidencia de afectación ganglionar, alta incidencia de tumores HER2-positivos y triple negativos). Es fundamental no retrasar de forma innecesaria el inicio del tratamiento sistémico, ya que conllevan un peor pronóstico oncológico, y se asocian con un aumento en el riesgo de metástasis. Únicamente se debería de considerar retrasarlo en el caso de que el parto estuviera programado en las siguientes 2 semanas.

Multitud de fármacos citotóxicos han demostrado ser seguros en el embarazo, y la mayor parte de los embarazos en pacientes con CM finalizan con éxito, con una baja morbilidad relacionada en los recién nacidos.

Antes de cada ciclo de quimioterapia debe realizarse una evaluación de bienestar fetal. Se ha objetivado un aumento de contracciones pre-término tras tratamiento citotóxico.

Es fundamental no retrasar el inicio del tratamiento sistémico.

Planificación de la quimioterapia

El momento en el que se administra la quimioterapia es vital. Se contraindica la QT durante el 1er trimestre de gestación debido a un alto riesgo de malformaciones durante el periodo de organogénesis (5 a 10 semanas tras última menstruación), mientras que este riesgo es bajo a partir del 2 trimestre. De hecho, se estima que el riesgo de malformaciones es de hasta un 15-20% en el 1er trimestre, frente al 1,3% en el 3T (similar a la población general, en torno al 3%).

Existen datos controvertidos, pero la administración de QT durante el embarazo sí parece asociarse con retraso del crecimiento intrauterino, aumento de la prematuridad y bajo peso al nacimiento.

La administración de quimioterapia se contraindica hasta la semana 10, se considera segura a partir de la semana 14.

■ Esquemas de tratamiento :

En cuanto a qué fármacos utilizar, no hay suficiente evidencia que apoye el uso de un esquema terapéutico sobre otros, aunque los esquemas basados en antraciclinas son los más usados, al disponerse de la mayor evidencia sobre su seguridad. En general se prefieren los esquemas semanales por posibilitar una mejor monitorización de efectos adversos, aunque parece que la administración de esquemas en dosis densas no se asocia a mayores complicaciones que la administrada cada 3 semanas. Con respecto a la seguridad de los distintos agentes quimioterápicos:

Antraciclinas

Aunque existen pocos estudios sobre su uso en el embarazo, la experiencia sugiere seguridad y eficacia en este contexto. Un estudio prospectivo con 57 pacientes que recibieron FAC durante el embarazo demostró su seguridad, al no objetivar abortos, muertes fetales o perinatales. Aunque todavía hay pocos datos sobre las posibles secuelas a largo plazo, en general los niños expuestos in útero no tuvieron complicaciones perinatales, y no se han objetivado riesgos significativos de cardiomiopatías y esterilidad. En general se prefiere el uso de doxorrubicina sobre epirrubicina e idarrubicina.

Ciclofosfamida

Segura durante el embarazo.

Metotrexate

El metotrexate está contraindicado durante todo el embarazo por riesgo de aborto y teratogenicidad.

Taxanos

Hay menor evidencia sobre su seguridad en el embarazo, aunque las últimas revisiones bibliográficas sí parecen demostrar su seguridad en el 2 y 3T. Tienen un bajo transporte a través de la barrera placentaria (alta expresión de glicoproteína P en la placenta), por lo que puede considerarse su uso durante el embarazo. Hay más datos con paclitaxel que con docetaxel, por lo que paclitaxel semanal es el tratamiento de elección.

Sales de platino

No hay evidencia de su potencial daño durante el embarazo. El aumento de fármaco libre debido a los cambios fisiológicos del embarazo (bajos niveles de albúmina) podría aumentar su toxicidad.

Anti-HER2

A pesar de que hasta el 40% de los CM gestacionales presentan sobreexpresión de HER2, el trastuzumab está contraindicado durante todo el embarazo. Se asocia con oligohidramnios por alta expresión de HER2 en el epitelio renal fetal, con riesgo de hipoplasia pulmonar, alteraciones esqueléticas y muerte neonatal. La severidad del oligohidramnios se asocia con la duración de la exposición, y en mujeres expuestas a trastuzumab durante el embarazo debería monitorizarse el volumen amniótico. Parece que la administración de trastuzumab es segura durante el 1 trimestre y sin embargo deletérea a partir del 2 trimestre, dado que el paso transplacentario de Trastuzumab aumenta conforme avanza el embarazo por un incremento en el transporte de IgG. No hay datos sobre pertuzumab, con únicamente casos aislados descritos, con oligohidramnios y malformaciones, por lo que su uso se contraindica durante el embarazo. En cuanto al lapatinib, prácticamente no hay evidencia al respecto, únicamente 1 caso descrito de su administración durante 11 semanas en el 1 y 2 T del embarazo, que cursó sin incidencias. Sin embargo, debido a la falta de evidencia se contraindica su uso en el embarazo.

Otras terapias diana

No hay datos sobre otros tratamientos antidiana, como el bevacizumab, por lo que se contraindica su administración.

Terapia endocrina

La terapia endocrina (tamoxifeno, análogos de la LH, inhibidores de la aromatasa...) está contraindicada durante el embarazo y lactancia por alto riesgo de defectos fetales (hasta un 20%). Se asocian con sangrados vaginales, aborto, malformaciones fetales y muerte fetal.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos están contraindicados durante el embarazo, ya que en estudios pre-clínicos se objetivó retraso en el desarrollo fetal, alteraciones esqueléticas, letalidad embrionaria e hipocalcemia. Además, debido a su acumulación en el hueso mineralizado durante años, el riesgo teratogénico podría existir cuando se administran durante el embarazo o incluso previo a la concepción.

Terapia de soporte

El uso de corticoides es seguro durante el embarazo. Prednisona y metilprednisolona se metabolizan en la placenta, por lo que son los esteroides de elección en el embarazo. Por el contrario, la dexametasona cruza la placenta, y su uso repetido durante el 1T se ha asociado a mayor incidencia de déficit de atención, parálisis cerebral y fisura palatina. Los antieméticos, como la metoclopramida o inhibidores selectivos de serotonina 5-HT (ondasetrón, gransetrón...) y los factores estimulantes de colonias son seguros durante el embarazo.

■ Seguridad de fármacos durante el embarazo :

Seguros	Riesgo desconocido	Contraindicados
Antraciclinas	Sales de platino	Metotrexate
Ciclofosfamida		Trastuzumab
Taxanos		Pertuzumab
Corticoides		Hormonoterapia
Antieméticos		Bifosfonatos
G-CSF		

■ Consideraciones especiales en el embarazo :

El embarazo produce alteración en la farmacocinética de los fármacos empleados. En general se administra misma dosis por superficie corporal que en la población general y se recomienda administrar el tratamiento a dosis completas. Sin embargo, los cambios fisiológicos del embarazo, como el aumento en el volumen sanguíneo y aumento del aclaramiento renal y hepático, menor motilidad gástrica, descenso de la albúmina plasmática y formación de un tercer espacio en la bolsa amniótica, podrían repercutir sobre la concentración de fármaco activo. Aunque hay cambios farmacocinéticos, no hay evidencia para la modificación de dosis en el embarazo.

Por otro lado, la expresión fetal y en el endometrio gravídico de glicoproteína P, asociada a resistencia a fármacos, podría suponer un mecanismo de protección en el feto.

■ Planificación del parto :

Hay que evitar la administración de QT en las 3-4 semanas previas al parto para evitar que se produzca durante el nadir, debido al riesgo de mielotoxicidad materna y posibles riesgo asociados (riesgo de sangrado en el parto o infecciones por trombopenia o neutropenia) y mielotoxicidad fetal (riesgo de sepsis y muerte perinatal). Por tanto, no se debería administrar quimioterapia por encima de la semana 35 por alto riesgo de que se produzca el parto en las siguientes semanas.

Es fundamental intentar evitar en la medida de lo posible la prematuridad, ya que se asocia con la mayor morbilidad en el recién nacido. Si posible, debería intentar retrasarse el parto a partir de la semana 34 para asegurar la madurez pulmonar.

Debe evitarse la QT en las 3 semanas previas a la fecha prevista de parto para evitar la mielotoxicidad materna y fetal en el parto.

■ Lactancia :

La lactancia materna tras el tratamiento del CM es segura y factible, aunque es más exitosa en la mama contralateral. En la mama tratada, aunque se puede producir leche, la cantidad es generalmente limitada, y se desaconseja la lactancia por mama radiada debido al riesgo de mastitis. Muchos de los fármacos se excretan en la leche materna, y, por tanto, como norma general, la lactancia está contraindicada mientras se reciba quimioterapia, agentes anti-diana o terapia endocrina.

■ Pronóstico :

El cáncer de mama gestacional per se no parece asociarse con un peor pronóstico comparado con el CM en población general cuando se ajusta por las características

clínicas e histopatológicas. El mal pronóstico que de forma clásica se le ha atribuido se debía más a su carácter agresivo y diagnóstico en estadios más tardíos que el CM de la población general.

■ **Efectos a largo plazo sobre el feto :**

Existen pocos datos a largo plazo, pero los estudios retrospectivos disponibles no objetivan diferencias significativas en cuanto a desarrollo general, neurológico, cardiológico o auditivo comparado con la población general. No se han objetivado problemas cardiológicos incluso en niños expuestos in utero a antraciclinas.

La mayor parte de la morbilidad en los RN asociada con el tratamiento del CM gestacional se debe a la prematuridad, que debe evitarse en lo posible.

■ **Transmisión a la placenta y al feto :**

La infiltración neoplásica de la placenta es rara, aunque está descrita, sobre todo asociada al melanoma y en segundo lugar al cáncer de mama. Se recomienda por tanto un análisis exhaustivo de la placenta tras el parto. La transmisión vertical del cáncer al recién nacido se ha reportado de forma anecdótica.

■ **Quimioterapia en el puerperio :**

La QT puede iniciarse en el puerperio en cuanto sea necesario tras un parto vaginal, y se recomienda esperar una semana tras cesárea.

Fertilidad tras cáncer de mama

Dado que hasta un 25% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres premenopáusicas, y el retraso en la edad de maternidad en la sociedad, cada vez más mujeres van a desear completar sus deseos genésicos tras el diagnóstico y tratamiento de un CM.

El fallo ovárico precoz se define como la amenorrea secundaria a depleción de folículos ováricos funcionantes en mujeres < 40 años, y la amenorrea inducida por QT como la amenorrea que dura al menos 3-6 m tras inicio de QT, aunque existen distintas definiciones.

Es muy importante discutir de forma precoz los riesgos de infertilidad con las pacientes, antes de empezar los tratamientos, y remitirlas a consultas especializadas en fertilidad.

■ Mecanismos moleculares de gonadotoxicidad :

En mujeres que han recibido quimioterapia se evidencia un menor número de folículos primordiales comparado con controles de la misma edad, sobre todo entre aquellas que recibieron agentes alquilantes. El daño a los folículos primordiales se produce de forma inmediata tras la administración de QT, con muerte por apoptosis. Se produce un daño directo, con la pérdida del folículo primordial y los folículos en crecimiento (tanto daño al ovocito como a las células de la granulosa) y un daño indirecto sobre el microambiente ovárico, con fibrosis y daño sobre la microvasculatura ovárica. Además, al dañarse los folículos en crecimiento, se pierde la señal inhibitoria de crecimiento a los folículos primordiales, propiciando el reclutamiento de nuevos folículos primordiales y acelerando el consumo de la reserva ovárica.

En pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 se ha objetivado una menor reserva ovárica y una menopausia más precoz que en la población general, debido al papel de BRCA en la reparación del daño al ADN de doble cadena.

■ Gonadotoxicidad por los distintos agentes QT :

La inducción de amenorrea por la quimioterapia adyuvante depende esencialmente del tipo y duración del tratamiento y de la edad de la paciente. La dificultad radica en determinar la toxicidad asociada a cada fármaco concreto dado el uso de poliquimioterapias en los esquemas de adyuvancia y a las diferentes definiciones de amenorrea inducida por quimioterapia (CIA) utilizadas en cada estudio. Existen pocos datos con indicadores más fiables, como la hormona anti-mulleriana (AMH).

Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, son los agentes asociados a un mayor riesgo de gonadotoxicidad. Al producir daño en el ADN, actúan en todas las fases del ciclo celular y producen por tanto daño sobre las células en crecimiento y sobre las células quiescentes como los ovocitos. La ciclofosfamida se considera el fármaco con

un mayor potencial gonadotóxico. Al comparar la incidencia de CIA de esquemas con o sin ciclofosfamida, ésta aumentaba de forma significativa al incorporar la ciclofosfamida (9% con metotrexate-5-fluorouracilo frente a 70% con CMF). Las combinaciones que asociaban ciclofosfamida (Ciclofosfamida (C), Doxorrubicina (A) y Docetaxel (T), TAC y AC->T) produjeron entre un 57 y 69% de CIA en mujeres menores de 40 años, frente al 38% en mujeres tratadas exclusivamente con antraciclinas y taxanos en el ensayo NSABP-B30).

Las antraciclinas se consideran agentes con un riesgo intermedio de gonadotoxicidad, y su mecanismo es fundamentalmente por daño sobre las células de la granulosa. Se objetivó un incremento significativo en la CIA a los 6 meses de alrededor de un 12% entre pacientes que recibieron antraciclinas (CEF) frente a CMF en el ensayo NCIC CTG MA.5.

Los taxanos, como agentes antimicrotúbulo, no son genotóxicos, y, por tanto, producen daño únicamente sobre las células en crecimiento y no sobre el ovocito. Se considera que tienen un riesgo intermedio de gonadotoxicidad. No se han objetivado diferencias entre docetaxel y paclitaxel, y se estima que la incorporación de los taxanos incrementa la CIA en alrededor de un 10-15%. Se objetiva una mayor incidencia de CIA con los esquemas secuenciales, de mayor duración, que con los esquemas concomitantes. Con paclitaxel x 12 semanas y trastuzumab, se objetivó un 28% de amenorrea.

Las fluoropirimidinas actuarían sobre las células de la granulosa y se consideran agentes con bajo riesgo de producir gonadotoxicidad.

Aunque hay pocos datos sobre las sales de platino, al ser agentes que producen daños de doble cadena al ADN, tienen una acción no específica de ciclo celular, y parece que el daño que producen sería fundamentalmente sobre el ovocito más que sobre las células de la granulosa.

Entre las terapias dirigidas, trastuzumab no parece conllevar un mayor riesgo de gonadotoxicidad, con incidencias de CIA similares entre las pacientes tratadas con o sin trastuzumab.

La hormonoterapia complementaria con tamoxifeno tiene un efecto aditivo sobre la incidencia de CIA, con un incremento en torno a un 10-20%, aunque se trata en principio de un efecto reversible. La principal consideración es que el tratamiento hormonal durante 5 a 10 años retrasa aún más la edad de maternidad, y, debido a los efectos potencialmente teratogénicos del tamoxifeno, debe suspenderse al menos 3 a 6 meses antes de plantear un embarazo. En general, se recomienda asegurar al menos 2-3 años antes de plantear su suspensión y embarazo.

Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida son los quimioterápicos asociados con un mayor riesgo de gonadotoxicidad.

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Ciclofosfamida	Antraciclinas	Metotrexate
	Taxanos	5-fluorouracilo
	Sales de platino	

El desarrollo de la amenorrea inducida por quimioterapia suele ser precoz tras el inicio del tratamiento, durante los 3 primeros ciclos en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en un porcentaje significativo de pacientes esta amenorrea es reversible, aunque no siempre la reaparición de las menstruaciones se asocia a recuperación de la fertilidad. La recuperación de la menstruación es más frecuente entre mujeres jóvenes (40% entre las < 40 frente a 18% > 40, con AC-T), que no recibieron ciclofosfamida ni terapia hormonal, y con un índice de masa corporal (IMC) menor de 23 kg/m². En general, la resolución de la amenorrea en pacientes con CIA es precoz, con la mitad de las pacientes que recuperan sus menstruaciones en los primeros seis meses tras finalizar el tratamiento, un 30% adicional en los siguientes 6 meses y únicamente un 10-15% lo hacen más allá del año.

■ Edad y riesgo de gonadotoxicidad :

La edad es un factor clave en el desarrollo de fallo ovárico inducido por quimioterapia, con incidencias que pueden llegar a duplicarse a partir de los 40 años. Por ejemplo, en mujeres tratadas con AC-T, la CIA se incrementaba de un 55% a un 81% entre mujeres menores y mayores de 40 años respectivamente. Estas diferencias han hecho que ciertas guías clasifiquen el riesgo de gonadotoxicidad permanente teniendo en cuenta el esquema de tratamiento y la edad de la paciente.

Esquemas de alto riesgo, con un riesgo mayor del 80%: tratamiento con 6 ciclos de CAF, CEF y CMF en mujeres mayores de 40 años.

Esquemas de riesgo intermedio, con un 20-80% de riesgo: mujeres de 30 a 39 años tratadas con CAF, CEF o CMF y mujeres mayores de 40 años tratadas con 4 ciclos de AC.

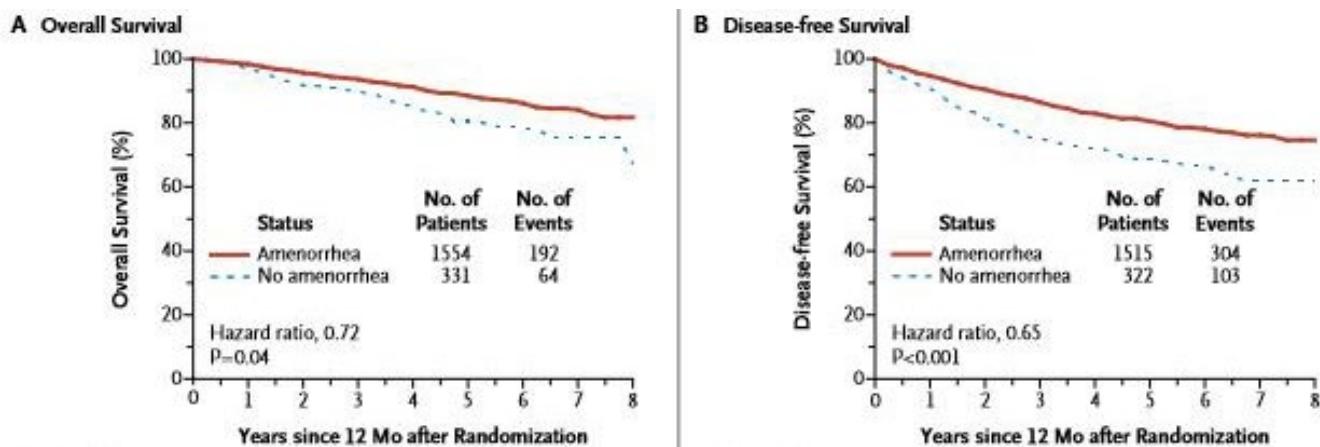
Esquemas de bajo riesgo, con un riesgo de un 20%: mujeres menores de 30 años tratadas con CAF, CEF o CMF y mujeres menores de 40 años tratadas con AC x 4.

El riesgo de gonadotoxicidad inducido por QT depende de la edad, siendo máximo en mujeres > 40 años.

■ Amenorrea inducida por QT y pronóstico a largo plazo :

La amenorrea persistente tras QT se asocia a un mejor pronóstico a largo plazo que la recuperación de la menstruación, tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global. Este beneficio en supervivencia se objetiva independientemente de la edad y del estado de los receptores hormonales.

La amenorrea inducida por quimioterapia persistente se asocia con un mejor pronóstico, independientemente del estado de los receptores hormonales.



SG y SLE en función de la amenorrea. Swain S et al. NEJM 2010.

■ Prevención de la gonadotoxicidad :

Se ha evaluado el papel de la supresión ovárica temporal con agonistas de aGnRH, como la goserelina, para la prevención de la gonadotoxicidad por QT.

En el estudio POEMS, pacientes premenopáusicas con CM precoz receptores hormonales negativos, que recibían QT adyuvante o neoadyuvante con ciclofosfamida, eran aleatorizadas a recibir aGnRH de forma concomitante durante el tratamiento (desde 1 semana antes del inicio de la QT). Un 22% de pacientes en la rama control y un 8% de las pacientes que recibieron goserelina tenían un fallo ovárico en el momento del análisis, definido como amenorrea durante al menos 6 meses y FSH en rango de menopausia a los 2 años ($p=0,02$). Un 12 y 21% de pacientes en las ramas control y goserelina tuvieron un embarazo tras el diagnóstico ($p=0,03$).

Una metaanálisis recientemente publicado objetiva una incidencia de fallo ovárico precoz del 14,1% y 30,9% en las ramas de aGnRH y control respectivamente ($p < 0,001$) y embarazos en el 10,1% y 5,5% respectivamente ($p=0,03$). No se objetivaron diferencias pronósticas entre pacientes que recibieron aGnRH y la rama control, incluso entre las pacientes con receptores hormonales positivos.

Aunque la supresión ovárica con aGnRH durante la QT reduce la incidencia de fallo ovárico precoz e incrementa el número de gestaciones, el porcentaje de embarazos es bajo, y por el momento la única opción con altas probabilidades de éxito sigue siendo la preservación de ovocitos. Por tanto, las guías ASCO 2018 indican la posibilidad de utilizar los aGnRH para reducir la incidencia de insuficiencia ovárica, pero no recomiendan que sustituya a la preservación de ovocitos como método de preservación de la fertilidad. Estas técnicas pueden realizarse durante todo el ciclo menstrual, y con la administración de inhibidores de la aromatasa durante la estimulación ovárica, no se asocia a un peor pronóstico.

El uso de aGnRH reduce el riesgo de fallo ovárico precoz inducido por QT. Sin embargo, la única estrategia con altas probabilidades de éxito para la preservación de la fertilidad es la criopreservación de ovocitos.

■ Embarazo tras un cáncer de mama :

No hay un peor pronóstico para las pacientes que se quedan embarazadas tras un cáncer de mama. Un meta-análisis de 14 estudios demostró que la gestación no conlleva un peor pronóstico para las pacientes, y evidenció incluso un efecto protector (reducción en el riesgo de muerte del 41% en comparación con mujeres sin embarazo), en probable relación con el sesgo de selección, al quedar embarazadas pacientes sin recidiva y con un perfil de mejor pronóstico.

En general, se recomienda esperar al menos dos años para planificar el embarazo tras un CM, aunque algunos estudios demuestran que el embarazo podría ser seguro incluso de forma precoz tras el diagnóstico, sin objetivarse diferenciarse pronósticas entre aquellas pacientes con un embarazo en los 2 primeros años o > 2 años tras el diagnóstico.

El tamoxifeno tiene riesgo teratogénico y debe suspenderse al menos 3-6 meses antes de plantear un embarazo.

El embarazo tras un CM no conlleva un efecto pronóstico deletéreo. Se recomienda esperar 2 años tras el diagnóstico, aunque parece que el embarazo es seguro antes.

Bibliografía

- 1 Zagouri F. (2016). Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open*, 1:e000016
- 2 Amant F. (2012). Breast cancer in pregnancy. *Lancet*, 379: 570–79.
- 3 Loibl S. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*, 13: 887–96.
- 4 De Haan J. (2018). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol*, 19: 337–46.
- 5 Ring A. (2005). Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol*, 23:4192-4197.
- 6 Murthy R. (2015). Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 16:500.
- 7 Vandenbroucke T. (2017). Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc Health*, 1:302–10.
- 8 Bedoschi G. (2016). Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*, 12:2333-44.
- 9 Ganz P. (2011). Menstrual History and Quality-of-Life Outcomes in Women With Node-Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Therapy on the NSABP B-30 Trial. *J Clin Oncol*, 29:1110-1116.
- 10 Parulekar W. (2015). Incidence and Prognostic Impact of Amenorrhea During Adjuvant Therapy in High-Risk Premenopausal Breast Cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study—NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol*, 23:6002-6008.
- 11 Tolaney S. (2015). Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat* 151:589-96.
- 12 Slamon D. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 365:1273-83
- 13 Swain S. (2010). Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, 362:2053-2064.
- 14 Waks A. (2016). Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety, 14:355-63.
- 15 Moore H. (2015). Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*, 2015;372:923-32.
- 16 Lambertini M. (2018). Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients

With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*, 36(19):1981-1990.

- 17 Oktay K. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36:1994-2001.
- 18 Iqbal J. (2017). Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*, 3:659-665
- 19 Ives A. (2007). Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*, 334:194.
- 20 Azim HA. (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*, 47:74-83
- 21 Azim HA. (2013). Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*, 31:73-9.

3.7.4 ESCENARIOS ESPECÍFICOS EN CÁNCER DE MAMA. Peculiaridades del manejo en población anciana

Objetivos



Compresión del concepto de valoración geriátrica integral.



Ajuste de estrategia terapéutica a la población anciana.

Introducción

En el año 2017 se diagnosticaron en España 26.370 cánceres de mama, de los cuales, el 40% eran en mujeres mayores de 65 años. Dado que la expectativa de vida está incrementándose de manera progresiva en las últimas décadas, se espera que este porcentaje sea todavía mayor en los próximos años.

A pesar de estos datos y de que gran parte de los pacientes que mueren a consecuencia de un cáncer son ancianos, la mayoría de la investigación y estudios clínicos se realizan en pacientes jóvenes, encontrándose los pacientes ancianos infrarrepresentados. Dado que los resultados de los ensayos clínicos no deberían extrapolarse directamente a la población más anciana habría que diseñar estudios que incluyeran ampliamente a este sector poblacional para poder realizar una aproximación adecuada su tratamiento oncológico.

Valoración geriátrica

Los ancianos tienen menores reservas fisiológicas por lo que presentan más riesgo de sufrir complicaciones derivadas del tratamiento. Además, suelen asociar de manera concomitante otras enfermedades o síndromes geriátricos, recibir múltiples tratamientos y tener mayor vulnerabilidad social y funcional.

No existen marcadores biológicos que nos ayuden a determinar la edad biológica de un paciente, y por tanto adecuar su tratamiento. La única herramienta validada para evaluar la situación biológica de un paciente anciano es la valoración geriátrica integral (VGI) recomendándose su aplicación en pacientes mayores de 65 años (1)

La VGI constituye la herramienta principal de la asistencia al paciente anciano. Su aplicación permite, con un análisis estructurado, detallar los aspectos más relevantes que influyen en la situación actual de un paciente. A pesar de que la VGI es usada ampliamente en diversas especialidades médicas, no existe consenso en las escalas que debe incorporar, precisa de mucho tiempo y experiencia para su realización lo que limita su aplicación en la práctica diaria. Por este motivo se han propuesto diversas alternativas con el objetivo de simplificar su realización, aplicarlas en la investigación clínica, ofrecer suficiente evidencia científica y establecer protocolos para diferentes escenarios.

De este modo, en el año 2015 se creó el Grupo Español de Oncología Geriátrica dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) con el objetivo de analizar la situación de la oncología geriátrica en España, concienciar a los profesionales de la necesidad de un abordaje estructurado en esta población de pacientes y establecer recomendaciones generales para la evaluación y manejo terapéutico del paciente con cáncer. En la tabla 1 se recogen los ámbitos de evaluación y las escalas recomendadas por el Grupo Español de Oncología Geriátrica de la SEOM para la evaluación del paciente anciano con cáncer (2).

Ámbito de evaluación	Escalas
Funcionales	
Actividades de la vida diaria	Escala de Barthel
Actividades instrumentales de la vida diaria	Índice Lawton-Brody
Situación funcional	Velocidad de la marcha
Nutricional	MNA (Mini Nutritional Assessment)
Cognitivo	Escala de Pfeiffer
Estado anímico	Test de Yesavage
Socio-familiar	Escala socio-familiar de Gijón
Comorbilidades	Índice de Charlson
Uso de fármacos	Número de medicamentos
Síndromes geriátricos	Insomnio Agudeza visual y auditiva Incontinencia urinaria y fecal Úlceras por presión Abuso

Tabla 1 Dominios y escalas recomendadas por el Comité de Expertos en Oncología Geriátrica de la SEOM.

Además, desde el punto de vista oncológico, se deben considerar no solo el pronóstico basado en los factores de morbimortalidad que el paciente anciano presente, si no también el pronóstico vital en función del tipo de enfermedad oncológica que padezca y su posibilidad de tratamiento.

Una vez que la paciente haya sido evaluada de una manera integral, se debe realizar un plan terapéutico individualizado. Cualquiera que sea la estrategia elegida, el Comité de Expertos de Oncología Geriátrica de la SEOM establece las siguientes recomendaciones durante todo el proceso de tratamiento y seguimiento (3).

- | | |
|---|---|
| 1 | Tratamiento y estabilización de las comorbilidades. |
| 2 | Tratamiento de los síndromes geriátricos identificados. |
| 3 | Evitar la polimedición. |
| 4 | Elección de regímenes terapéuticos de baja toxicidad. |
| 5 | Prevención de la aparición de efectos secundarios. |
| 6 | Situación social adecuada. |
| 7 | Adecuado control sintomático. |

Tabla 2 Recomendaciones el Comité de Expertos de Oncología Geriátrica de la SEOM durante el proceso de tratamiento y seguimiento.

Biología del cáncer de mama en la anciana

La prevalencia de tumores con características más indolentes es más frecuente en la población anciana que en pacientes jóvenes. Así, en el estudio combinado de los registros SEER y la base de datos de cáncer de mama de San Antonio con 171.424 pacientes se observó que las pacientes ancianas con cáncer de mama tenían menores índices de proliferación y diploidía de DNA comparadas con pacientes más jóvenes (4). El cáncer de mama en las pacientes ancianas expresa receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) más frecuentemente que en las mujeres más jóvenes (85% vs 70% en mujeres ≥ 65 años y < 50 años respectivamente) (5). Del mismo modo, la amplificación y/o sobreexpresión de HER2 es menos frecuente en mujeres ancianas (4% vs 9% en mujeres de más de 60 y menos de 35 años respectivamente) (6).

Programas de diagnóstico precoz en población anciana

El efecto neto del cribado de cáncer de mama está determinado en gran medida por la edad de las pacientes incluidas. El balance riesgo/beneficio es favorable en mujeres comprendidas entre 50 y 69 años por lo que recomienda su realización en ese grupo de edad.

Sin embargo, el valor en mujeres de más de 70 es más controvertido debido al riesgo de sobrediagnóstico, sobretratamiento e incremento de la mortalidad por otras causas por lo que se desaconseja la realización de screening mamográfico sistemático a partir de esa edad (7).

Tratamiento

El tratamiento óptimo en las pacientes ancianas con cáncer de mama deberá individualizarse acorde a las comorbilidades, repercusión en la calidad de vida, esperanza de vida, capacidad física y psicológica, preferencias de la paciente y comportamiento biológico de la enfermedad. Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar a las pacientes ancianas en sanas (sin comorbilidad o con comorbilidad leve) y frágiles (8).

Tratamiento de pacientes ancianas sanas

El tratamiento de pacientes ancianas sanas diagnosticadas de cáncer de mama en etapas iniciales no difiere de manera sustancial de las pacientes más jóvenes y debería incluir cirugía mamaria, estadificación axilar, radioterapia (en función del tipo de cirugía y estadio tumoral) y tratamiento sistémico adyuvante (en función de las características tumorales y del riesgo de recurrencia).

Las pacientes ancianas tienen mayor mortalidad y morbilidad (cardiaca, neumonías y complicaciones en la cicatrización de heridas) secundaria a intervenciones quirúrgicas que las pacientes jóvenes (9). Esto ha llevado a intentar limitar la extensión del tratamiento quirúrgico fundamentalmente a nivel axilar. Así, en un meta-análisis de 2 estudios randomizados con un total de 692 pacientes ancianas con cáncer de mama sin afectación axilar se observó mayor porcentaje de recidivas axilares en aquellas pacientes que no fueron sometidas a linfadenectomía. Sin embargo, no se observaron diferencias en recurrencia local, recurrencia a distancia, supervivencia global ni supervivencia específica por cáncer de mama entre aquellas que recibieron estadificación axilar y las que no (10). La realización de biopsia selectiva de ganglio centinela limita la morbilidad de la cirugía axilar. No obstante, en pacientes de bajo riesgo (tumores grado 1 de menos de 2 cm y tumores grado 2 de menos de 1 cm) la incidencia e afectación axilar es de 7.8% por lo que podría plantearse omitir la biopsia de ganglio centinela (11).

El riesgo de recaída local en pacientes ancianas y el beneficio de la radioterapia tras la cirugía conservadora se reduce con la edad. Disponemos de datos de dos ensayos clínicos en pacientes ancianas con cáncer de mama hormonosensible

tratadas con terapia endocrina adyuvante en los que la omisión de radioterapia tras la cirugía conservadora se asoció a un mayor riesgo de recaída local sin diferencias en la supervivencia global a 5 años (12, 13). De este modo, se podría valorar omitir el tratamiento con radioterapia adyuvante en pacientes ancianas con tumores RH + HER2- menores de 2 cm con márgenes libres y sin afectación axilar tratados con cirugía conservadora con márgenes libres.

Los principios para el uso de tratamiento sistémico adyuvante son similares a los utilizados en pacientes jóvenes. Los regímenes de tratamiento recomendados están basados en antraciclinas y/o taxanos. No obstante, se debe evaluar la relación riesgo beneficio del uso de antraciclinas especialmente la toxicidad cardiaca en pacientes con patología concomitante (hipertensión, diabetes, coronariopatía) (14). Las estrategias para reducir el riesgo cardiaco son la utilización de formulaciones menos cardiotóxicas de antraciclinas (epirubicina, antraciclinas liposomales), no sobrepasar la dosis máxima acumulada de antraciclinas y monitorización de la función cardiaca mediante MUGA o ecocardiograma. En pacientes no candidatas a tratamiento con antraciclinas el tratamiento con docetaxel y ciclofosfamida es una alternativa con menor toxicidad cardiaca y aumento de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama estadios I-III (de las cuales 16% eran mayores de 65 años) (15). Se desaconseja el tratamiento adyuvante con capecitabina dado que ofrece peores resultados en SLE y SG que el tratamiento basado en antraciclinas (16).

En pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ se recomienda tratamiento con quimioterapia asociada a trastuzumab durante 1 año. No obstante, el tratamiento con trastuzumab y quimioterapia se asocia a un incremento en el riesgo de disfunción miocárdica, fundamentalmente cuando se utilizan regímenes con antraciclinas. Entre las estrategias para reducir este riesgo se encuentran la utilización de regímenes sin antraciclinas y la administración de trastuzumab durante 6 meses (17, 18). No obstante, estas estrategias a pesar de disminuir la toxicidad pueden comprometer la eficacia en pacientes de alto riesgo.

Las pacientes ancianas con enfermedad avanzada deberán recibir tratamiento en función del fenotipo y carga tumoral, presencia de síntomas, necesidad de respuesta, comorbilidades y tratamientos previos. Los resultados a nivel de eficacia y seguridad de las pacientes ancianas con buena situación funcional tratadas con terapia hormonal, terapias frente a HER2, terapias dirigidas (inhibidores de ciclinas, antiangiogénicos) y quimioterapia son similares a los obtenidos por las pacientes más jóvenes.

Tratamiento de pacientes ancianas frágiles

El tratamiento quirúrgico, radioterápico y farmacológico de pacientes frágiles (deterioro cognitivo, comorbilidades) debe ser especialmente individualizado.

Las pacientes con una esperanza de vida limitada y aquellas que no deseen exponerse a los efectos adversos del tratamiento deberían de recibir tratamiento de soporte y/o valoración por una unidad de cuidados paliativos. En pacientes con cáncer de mama RE+ candidatas a cirugía se recomienda la intervención quirúrgica frente al tratamiento

hormonal debido a la reducción del riesgo de recaída local que puede suponer una morbilidad significativa en pacientes ancianas (19). A pesar de que el impacto de la cirugía en la supervivencia global en pacientes ancianas no está claramente demostrado, el tratamiento quirúrgico sólo o combinado con terapia hormonal ofrece una reducción del riesgo de recidiva comparado con el tratamiento hormonal solo. No obstante, en pacientes frágiles no candidatas a cirugía o que la rechazan se puede proponer tratamiento sistémico hormonal en caso de expresión de receptores hormonales.

La administración de radioterapia como tratamiento único es poco frecuente dado que los resultados son inferiores a cirugía. Se puede valorar en pacientes con comorbilidades que no permitan la cirugía y en caso de tumores refractarios a tratamiento hormonal en los que el control local sea preciso (20).

Bibliografía

- 1 Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326–47.
- 2 Gironés Sarrió R, Antonio Rebollo M, Molina Garrido MJ, et al. General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement. *Clin Transl Oncol* 2018;20(10):1246–51.
- 3 Molina-Garrido M-J, Guillén-Ponce C, Blanco R, et al. Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol* 2018;9(4):337–45.
- 4 Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(7):550–6.
- 5 J. E. Birren, K. W. Schaie, R. P. Abeles et al., *Handbook of the Psychology of Aging*, Elsevier, 6th edition, 2011.
- 6 Poltinnikov IM, Rudoler SB, Tymofyeyev Y, et al. Impact of Her-2 Neu overexpression on outcome of elderly women treated with wide local excision and breast irradiation for early stage breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(1):71–9.
- 7 Jatoi I. Breast cancer screening recommendations. *JAMA.* 2013;310(19):2101–2.
- 8 Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *BioMed Res Int.* 2016;1381695.
- 9 Pettke E, Ilonzo N, Ayewah M, et al. Short-term, postoperative breast cancer outcomes in patients with advanced age. *Am J Surg.* 2016;212(4):677–81.
- 10 Liang S, Hallet J, Simpson JS, et al. Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(2):140–7.
- 11 Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, et al. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2881–8.
- 12 Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382–7.
- 13 Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266–73.
- 14 Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated

with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3808–15.

- 15 Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1177–83.
- 16 Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2055–65.
- 17 Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134–41.
- 18 Earl HM, Hiller L, Vallier AL; PERSEPHONE Trial Investigators. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; 506 abstr).
- 19 Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, et al. A randomised trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23(9):2296–300.
- 20 Weissberg JB, Prosnitz LR. Treatment of early breast cancer with primary radiation therapy: rationale, results, and techniques. *Bull N Y Acad Med.* 1982;58(2):203–13.