

Cáncer de Mama Metastásico

COORDINADOR
DR. JORGE GUTIÉRREZ.

INTEGRANTES
DR. LUCÍA BRONFMAN,
DR. FERNANDO CHUECAS,
DRA. GARBIÑE BALLESTEROS,
DRA. KAREN GOSET,
DR. ALEJANDRO MAJLIS,
DR. ROBERTO POSTIGO,
DR. EDUARDO YÁÑEZ.

Diagnóstico

Se recomienda que el diagnóstico de la enfermedad metastásica se confirme mediante biopsia especialmente cuando se reúnen algunas de estas condiciones:

- El intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de metástasis ha sido largo.
- En el caso de lesiones únicas.
- En el caso de lesiones óseas.
- Cuando no se tiene estudio de receptores hormonales en el tumor primario.

El estudio inicial debe incluir los siguientes exámenes:

1. Hemograma y recuento de plaquetas.
2. Perfil bioquímico y hepático.
3. Radiografía de tórax: PA y lateral.
4. Ecotomografía abdominal.
5. Cintigrama óseo y radiografías óseas confirmatorias.
6. El estudio del tumor primario y de la biopsia de la metástasis debe incluir la evaluación de receptores de estrógeno y progesterona así como de HER2-Neu.

Se consideran opcionales los siguientes exámenes:

- TAC en caso de dudas de lesiones pulmonares, hepáticas u óseas.
- RNM de lesiones de columna para precisar riesgo de lesión neurológica.
- TAC o RNM de cerebro en presencia de manifestaciones neurológicas.
- Marcadores tumorales, uso excepcional y sólo en casos muy seleccionados sin enfermedad medible.

Tratamiento sistémico

Principios generales:

1. El cáncer de mama metastásico es incurable (Nivel de Evidencia II).
2. El tratamiento sistémico permite aliviar síntomas y prolongar la sobrevida (Nivel de Evidencia II).
3. En consecuencia, se debe elegir el tratamiento más efectivo y con menor toxicidad.
4. Si las condiciones lo permiten, se debe recurrir siempre el tratamiento hormonal antes que la quimioterapia.

Elección del tratamiento

Las condiciones que inclinan a elegir hormonoterapia son:

1. Receptores hormonales positivos
2. Paciente sintomática o con sintomatología escasa.
3. Metástasis ganglionares o de partes blandas.
4. Metástasis óseas.
5. Intervalo libre de enfermedad largo.

Las condiciones en las cuales se debe recurrir obligatoriamente a quimioterapia son:

1. Receptores hormonales negativos.
2. Paciente con síntomas severos.

3. Linfangitis pulmonar o metástasis hepáticas extensas.
4. Intervalo inferior a un año y medio.

Hormonoterapia

Primera línea

En las pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de aromatasas han demostrado superioridad sobre el tamoxifeno en la medición del tiempo a progresión⁽¹⁻⁶⁾ (Nivel de Evidencia I). Por ese motivo, pueden ser considerados como terapia de primera línea.

En todo caso, es necesario considerar que la magnitud del beneficio es relativamente pequeño. En el estudio comparativo entre letrozole y tamoxifeno, el inhibidor de aromatasas permitió una prolongación del tiempo a la progresión de 3,4 meses y una postergación del inicio de la quimioterapia en 3 meses. En cambio no hubo diferencias en la sobrevida⁽⁵⁾. Vale decir, la sobrevida no se modifica si se inicia la terapia con letrozole o con tamoxifeno.

En conclusión, los inhibidores de aromatasas son más activos, pero el beneficio clínico es pequeño y por lo tanto se puede tener en cuenta la diferencia de costos para decidir si usarlos en primera línea o continuar con la práctica habitual de recurrir a tamoxifeno.

En las enfermas premenopáusicas, la combinación del uso de tamoxifeno con supresión ovárica se demostró, en un metaanálisis publicado sólo en abstract, más efectiva que el uso de cada una de estas terapias por separado (Nivel de Evidencia II)⁽⁷⁾.

Segunda Línea

Un tratamiento de segunda línea hormonal está indicado cuando se obtiene una respues-

ta objetiva con una primera línea o una estabilización de la enfermedad por 6 meses o más.

En las pacientes posmenopáusicas se cambiará a inhibidor de aromatasas, si se usó inicialmente tamoxifeno y se recurrirá al antiestrógeno si, en cambio, la primera indicación fue un inhibidor de aromatasas.

En las enfermas premenopáusicas, se puede reemplazar el tamoxifeno por anastrozole en la combinación con análogos LH-RH (u ooforectomía) (Nivel de Evidencia II)⁽⁸⁾. Si han recibido tamoxifeno como terapia única, el tratamiento indicado es la supresión ovárica (Nivel de Evidencia III).

Tercera línea

Tanto en las enfermas pre como postmenopáusicas que han respondido a dos líneas hormonales previas, se puede considerar el empleo de progestinas como tercera línea (Nivel de Evidencia III).

Quimioterapia

Consideraciones generales:

- La quimioterapia tiene un impacto modesto sobre la sobrevida.
- El objetivo básico es paliar síntomas y lograr el mayor tiempo posible con una alta calidad de vida.
- Una primera línea de tratamiento puede alcanzar cifras de respuestas de hasta 80%. La respuesta dura un promedio de 8 a 14 meses y son excepcionales las enfermas que pueden mantener una respuesta completa por más de 5 años. La progresión, en la práctica es inevitable.
- Una segunda línea de quimioterapia permite obtener 30% a 50% de respuestas objetivas. Líneas posteriores permiten obtener cifras aún menores (Nivel de Evidencia III)⁽⁹⁾.

Poliquimioterapia versus monoquimioterapia secuencial

El concepto, aceptado en la década de los 80, de la superioridad de la quimioterapia con combinaciones de drogas (poliquimioterapia) sobre el uso de una sola droga (monoquimioterapia) ha sido cuestionado desde la incorporación de drogas con mayor actividad.

Las combinaciones de quimioterapia presentan un mayor porcentaje de respuestas y una mayor duración del período libre de progresión cuando se comparan en estudios aleatorios con el uso de una sola droga. Sin embargo esta mayor efectividad no se traduce en una mayor sobrevida^(10,11,12).

Las enfermas tratadas con monoquimioterapia en forma secuencial presentan una sobrevida similar a aquellas tratadas con combinaciones pero se benefician de una mejor calidad de vida^(9,10,13).

La recomendación de la comisión fue elegir el uso de una u otra modalidad de acuerdo a la situación de la enferma:

- En las enfermas sintomáticas, con compromiso visceral extenso y amenaza vital, preferir la poliquimioterapia.
- En las pacientes asintomáticas, con un menor número de metástasis viscerales y sin riesgo vital, recurrir a la monoquimioterapia secuencial.
- En las pacientes con compromiso visceral extenso, pero con PS superior a 2, preferir la monoquimioterapia.

Poliquimioterapia

Para las pacientes que no han recibido antraciclinas en adyuvancia, la recomendación es el uso de FAC 50⁽¹⁴⁾ (Nivel de Evidencia I) o FEC 100⁽¹⁵⁾ (Nivel de Evidencia II).

En el caso de las enfermas que han sido tratadas con antraciclinas previamente se recomienda la combinación de capecitabine

1.250 mg/m² 2 veces al día por 14 días con docetaxel 75 mg/m² a repetir cada 21 días, por ser el único esquema que ha demostrado una superioridad, en términos de supervivencia, aunque no se evaluó el resultado con el uso secuencial de las drogas⁽¹⁶⁾.

Monoquimioterapia secuencial: (Nivel de Evidencia II)⁽¹⁷⁾

Si la enferma no ha recibido antraciclinas, la primera línea de tratamiento emplea doxorubicina en dosis de 60 a 75 mg/m² o epirrubina en dosis de 75 a 100 mg/m².

En el caso de las enfermas que han sido tratadas con antraciclinas, la línea siguiente de tratamiento serán los taxanos:

1. Paclitaxel: 175 mg/m² en 3 horas cada 21 días u 80 mg/m² semanales.
2. Docetaxel: 100 mg/m² cada 21 días o 40 mg/m² semanal.

Si hay respuesta a una línea de quimioterapia, se puede considerar el uso secuencial de los siguientes quimioterápicos:

1. Capecitabine 1.250 mg/m² 2 veces al día por 14 días a reiniciar luego de 7 días de descanso.
2. Vinorelbina: 30 mg/m² días 1°, 8° y 15° cada 28 días.
3. Gemcitabine 800 mg/m² días 1°, 8° y 15° cada 28 días.

Tratamiento con trastuzumab:^(17,18,19)

Está indicado en las enfermas con resultados +++ por inmunohistoquímica y en aquellas enfermas con ++ y FISH+.

Las dosis a usar son 4 mg/kg como dosis inicial y luego 2 mg/kg semanal. El anticuerpo monoclonal se puede asociar a paclitaxel semanal, docetaxel, vinorelbina, gemcitabine y capecitabine.

Hay que recordar que la droga se asocia con toxicidad cardíaca la cual se presenta en 5% de los casos cuando se usa sola, 13% en

combinación con paclitaxel y 27% cuando se asocia a antraciclinas (combinación no recomendada). En consecuencia se recomienda mantener control de función cardíaca con ecocardiograma o MUGA.

Cirugía

La cirugía está indicada para la resección de una recaída locorregional abordable y si no ha tenido irradiación previa, debe ir seguida de radioterapia⁽²⁰⁾. Si no hay metástasis a distancia, la resección debe ser radical con extirpación de todo el tumor ya sea en la pared torácica o en la axila.

En cambio cuando hay metástasis a distancia la conducta es diferente ya que no es posible la curación. En ese caso es preferible la resección limitada de las zonas de recurrencia. La intervención está especialmente indicada en caso de ulceraciones y sangramientos. La cirugía se deberá efectuar sin alterar la programación de la terapia sistémica. La radioterapia se reservará para las enfermas con sintomatología por la progresión local⁽²¹⁾.

El papel de la cirugía en el manejo de las metástasis viscerales es muy reducido. Sin embargo está indicada en presencia de complicaciones como obstrucción bronquial, intestinal o ureteral. Se puede discutir la resección de un nódulo pulmonar aislado o una metástasis hepática que persisten, como lesiones únicas, luego de la terapia sistémica. Pero no hay evidencias que estas maniobras prolonguen la supervivencia⁽²²⁾.

Un procedimiento quirúrgico de uso más frecuente es la pleurodesis con talco mediante videotoracoscopia o toracotomía, para el tratamiento del derrame pleural⁽²³⁾.

En el caso de las metástasis cerebrales, en el contexto de una enfermedad diseminada, se prefiere el uso de la

radioterapia. Sin embargo, cuando se trata de una lesión aislada, la cirugía permite establecer el diagnóstico. Hay una mayor sobrevida cuando se combina la resección completa con la radioterapia^(24,25) (Nivel de Evidencia III).

Las compresiones de la médula espinal constituyen otro campo de acción de la cirugía. Hay Evidencia Nivel II que señala la superioridad la terapia combinada, cirugía seguida de radioterapia sobre el uso exclusivo de la radioterapia⁽²⁶⁾.

Radioterapia

Como se ha señalado, la radioterapia está indicada en el tratamiento de las recaídas locorregionales. Si la paciente no ha tenido radioterapia previa y si se trata de una recaída aislada, se recomienda emplear, luego de la cirugía, 50 Gy en 25 fracciones sobre la pared torácica o área ganglionar, más una sobreimpresión de 10 a 25 Gy en los sitios de recurrencia. En los pacientes con infiltración del plexo braquial y sin radioterapia previa la recomendación habitual es 30 Gy en 10 fracciones pero se han descrito mejores respuestas con dosis mayores de 50 Gy en 25 fracciones.

Para las metástasis óseas el fraccionamiento clásico es de 30 Gy en 10 fracciones, pero no habría diferencias en emplear 8 Gy en una fracción, 10 Gy en una fracción o 20 Gy en 5 fracciones (Nivel de Evidencia III)^(27,28,29). También se ha planteado el uso de radioterapia hemicorporal, 6 u 8 Gy en una fracción (Nivel de Evidencia IV)⁽³⁰⁾.

En el caso de metástasis cerebrales, la radioterapia y la cirugía tienen un papel paliativo importante. Cuando hay múltiples

metástasis cerebrales y también cuando la enferma presenta, en forma concomitante, múltiples metástasis viscerales, el tratamiento de elección es la radioterapia. Es preferible el uso de pocas fracciones: 20 Gy en 4 a 5 fracciones o 15 Gy en 2 fracciones (Nivel de Evidencia II)⁽²¹⁾. Cuando hay menos de 3 metástasis cerebrales y la enfermedad sistémica es controlable, la cirugía seguida de radioterapia es la mejor alternativa (Nivel de Evidencia III)^(31,32).

Metástasis óseas

Para su manejo se deberá recurrir a las siguientes modalidades terapéuticas.

1. Uso bifosfonatos: ácido zaledrónico 4 mg IV cada 4 semanas, asociado a la administración de calcio y vitamina D (Nivel de Evidencia II)⁽³³⁾
2. Radioterapia, en las dosis señaladas previamente.
3. Cirugía.

Las indicaciones de cirugía en las metástasis óseas, se pueden dividir en dos grupos:

1. Del esqueleto apendicular.
2. Del esqueleto axial.

Esqueleto apendicular:

Factores de riesgo de fracturas:

- Osteolisis.
- Ubicación: acumulación de stress mecánico, como cadera y acetábulo.
- Adelgazamiento de la cortical mayor en un 75%.
- Defecto cortical de más del 50% del perímetro.
- Dolor al apoyo (huesos de carga).
- Progresión radiológica pese al uso de tratamiento sistémico y/o radioterapia.

Tabla 1.

	1	2	3
Localización	Miembro superior	Miembro inferior	Peritrocanterea
Dolor	Leve	Moderado	Al apoyo
Lesión	Blástica	Mixta	Lítica
Tamaño en relación al diámetro óseo	Menor a 1/3	1/3 a 2/3	Mayor a 2/3

Grupo de fractura: Mediana 10 puntos (7 a 12) DS 1.09.

Grupo de no fractura: Mediana 7 puntos (4 a 9)

Para evaluar el riesgo de fractura se puede recurrir al *Score* elaborado por Mirels (Tabla 1)

La selección del tratamiento se puede hacer siguiendo el criterio de Capanna et al³⁴:

- *Grupo 1*: lesión metastásica solitaria, con posibilidades de respuesta a tratamiento sistémico, intervalo libre superior a 3 años: resección radical si hay riesgo de fractura.
- *Grupo 2*: fractura patológica en cualquier sitio.
- *Grupo 3*: eminencia de fractura en hueso mayor de carga.

Para los enfermos del grupo 2 y 3 se recomienda un score expuesto en la Tabla 2.

- *Grupo 4*: lesión osteoblástica en cualquier localización, lesión mixta o lesión osteolítica en huesos de no carga, lesión osteolítica sin riesgo de fractura en hueso de carga, lesión de ileon, escápula o pelvis anterior, excluidos casos del grupo 1. No tienen indicación de cirugía.

Esqueleto Axial

Riesgo de fractura:

- *Columna lumbar*: 35 a 40% de compromiso del cuerpo vertebral. El riesgo alcanza al 90% si hay además compromiso de pedículos.
- *Columna dorsal*: 60% de compromiso del cuerpo vertebral. El riesgo aumenta al 98% si hay además compromiso costal y de pedículos (Tabla 3).

Tabla 2.

Sobrevida	Biomecánica	Tamaño del defecto	Respuesta a tratamiento sistémico
<1 año = 1	Tibia = 1	Pequeño (1/3) = 1	Si = 0
1 a 2 años = 3	Fémur, húmero = 2	Grande (1/2) = 2	No = 3
> 2 años = 6	Subtrocanterea, supracondilea = 3	Fractura patológica = 3	

0 a 5 puntos = osteosíntesis mínima.

5 a 10 puntos = osteosíntesis reforzada con metilmetacrilato.

10 a 15 puntos = megaprótesis o espaciador intercalar.

Tabla 3.

Factores pronósticos:			
Puntos	Tumor primario	Metástasis viscerales	Metástasis óseas
1	Grado 1 RE (+)		Solitario o única
2	GH 1 RE (-) o GH 2 0 3 RE (+)	Tratable	Múltiples
3	GH 2 0 3 RE (-)	Intratable	

Tratamiento a efectuar:		
Score	Objetivo del tratamiento	Estrategia del tratamiento
2 - 3	Control local a largo plazo	Resección radical. Instrumentación rígida
4 - 5	Control local a mediano plazo	Resección marginal o intralesional + instrumentación
6 - 7	Tratamiento local paliativo a corto plazo	Cirugía paliativa. Vertebroplastia
8 - 9 -10	Terapia paliativa. Medidas de sostén	Tratamiento de soporte: corsé, cuello cervical

Bibliografía

- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollack M et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in post menopausal women: results of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 18: 3758-3776, 2000.
- Bonnerterre J, Robertson J, Thulimann B et al: Anastrozole versus tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in 688 post menopausal women: results of the TARGET study. *J Clin Oncol* 18: 3748-3757, 2000.
- Bonnerterre J, Buzdar A, Nabholz JM et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy in hormone receptor positive advanced breast cancer. *Cancer* 92: 2247-2258, 2001.
- Mouridsen H, Gerhanovic M, Sun Y et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19: 2596-2606.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al: Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 21: 2101-2109, 2003.
- Paridean R, Dirix LY, Beex L et al: Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first line hormonal therapy of metastatic breast cancer patients: results of a randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 316, 2000a.
- KlijnJGM, Seynaeve C, Beex L et al: Combined treatment with Goserelin (LHRH-A) and Tamoxifen (TAM) versus single treatment with each drug alone in premenopausal metastatic breast cancer preliminary results of EORTC study 10881). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:132a
- CheungK, Forward D, Jacson L et al. The combined use of goserelin and anastrozole as second line endocrine therapy in pre menopausal women in advanced breast cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol* 21: abst 1037, 2001
- Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C et al: Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: GAT dis we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 13:197-207,2002
- Sledge GWJ, Neuberg D, Ingle J et al: Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A + T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC). An intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:A2, 1997 abstr
- Joensuu H, Holli K, Heikkiken M et al: combination chemotherapy *versus* single-agent therapy as first and second line treatment in metastatic breast cancer: A pros-

- pective randomized trial. *J Clin Oncol* 16:3720-3730,1998
12. Fountzilias G, Papadimitriou C, Dafni U et al: Dose dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer. A randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19:2232-2239,2001
 13. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R et al: Balance of time to progression, quality of life and overall survival: more gain from treatment with mitoxantrone (N) tha with the combination of Fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC). Results of a multicenter randomized trial *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:284,2000 abstr
 14. Smalley RV, Batolucci AA, Moore M et al: Southeastern Cancer Study Group: Breast cancer studies 1972-1982. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 9:1867-1874,1983
 15. French Epirubicin Study Group: Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol* 18:3115-3124,2000
 16. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823.
 17. Piccart MJ, Bernard-Marty Ch, Cardoso F: Non-endocrine therapies in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1:287-298,2003
 18. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal anti-body in women who have HER2-over-expression metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639-2648, 1999.
 19. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy et al: Efficacy and safety of transtuzumab as single agent in first-line treatment of HER2-over-expressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719-726,2002
 20. Clemons M, Dansons S, Hamilton T et al: Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival *Canc Treat Rev* 27:67-82,2001
 21. Overgaard M, Christiansen P: The rol of local management in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1: 265-273,2003
 22. Friedel G, Linder A, Tomes H: The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Torca Cardiovasc Surg* 42:71-75,1994
 23. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P: Management of recurrent pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 75:801-805,1995
 24. Berk L: an overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology* 9:1205-1212,1995
 25. Wronski M, Arbit E,McCormick B et al: Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 80:1746-1754,1997
 26. Regine WF, Payne R, Saris SR et al: A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastases. *Proc ASCO 2003 J Clin Oncol* 22:1 2003 Abstr.
 27. Gaze M, Kelly C, Kerr G et al: Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 45:109-116,1997
 28. Nielsen O, Entzen S, Sandberg E et al: A randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases *Radiother Oncol* 47:233-240,1998
 29. Yarnold JRJR: Bone pain trial: a prospective randomized trial comparing a single dose of 8 Gy and a multifraction radiotherapy schedule in the treatment of metastatic bone pain. *Br J Cancer* 78:6 (suppl 1),1998
 30. Salazar O; Rubin P, Hendricksen et al: Single dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 58:29-36,1986.
 31. Patchell R, Tibbs P, Walsh J et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial *JAMA* 280:1485-1489,1998
 32. Lagerwaard F, Levendag P, Nowak P et al: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int Radiat Oncolo Biol. Phys* 43:795-803,1999
 33. Coleman RE,Rosen Ls, Gordon D et al: Zoledronic acid (4 mg) significantly reduces the risk of developing a skeletal-related event compared with pamidronate (90 mg) in patients with breast cancer and bone metastases. *Breast Cancer Res & Treat* 76 (suppl 1): S95 (abst 355),2002
 34. Capanna R, Campanacci DA: The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone and joint Surg* 83:471-481,2001