



Editorial



José Antonio Muñoz Escriba

Bibliotecario de la Sociedad Venezolana de Mastología

JUNTA DIRECTIVA 2015-2017

Presidente

Dra. Josepmilly Peña Colmenares

Vicepresidente

Dr. Jorge Pérez

Secretario

Dra. Jemcy Jahon

Sub-secretario

Dr. Gino Bianchi

Tesorero

Dr. Enrique López Loyo

Bibliotecario

Dr. José Antonio Muñoz Escriba

Vocal

Dr. Eduardo Undremer

Reglamento de Publicación Carta Mastológica
El propósito de la Carta Mastológica es la difusión de información sobre avances recientes en el área mastológica. Para tal fin se publica información sobre diagnóstico, prevención, tratamiento quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y otros, por lo que se le otorga el carácter de revista científica. Los trabajos que se aceptan para su publicación deben ser originales, inéditos y no haber sido publicados en otro idioma. Los artículos serán revisados y aceptados para publicación por el Comité de Selección.
Creado para la brevedad y por razones de espacio, deberán resumirse presentando en pocas líneas y con claridad (no más de 4 párrafos) el problema, el método de estudio y los resultados. Los artículos serán aceptados para su publicación si el autor garantiza que el trabajo es original y que no ha sido publicado en otro idioma. Los trabajos que no cumplen con estos requisitos no serán aceptados para su publicación. Los artículos aceptados para su publicación serán sometidos a un proceso de revisión por pares. Los autores serán responsables de la veracidad de la información que se publica en esta revista. Los trabajos que no cumplen con estos requisitos no serán aceptados para su publicación. Los artículos aceptados para su publicación serán sometidos a un proceso de revisión por pares. Los autores serán responsables de la veracidad de la información que se publica en esta revista.

Tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico:

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico se trata con terapia sistémica. Esta puede incluir terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida o cierta combinación de estos tratamientos. El tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de mama metastásico, en líneas generales está indicado con fines paliativos, siendo sus principales indicaciones infección, ulceración, sangrado y otras consideraciones entre las que por razones higiénicas estaría indicada su realización. La tendencia actual, sin embargo, considera el tratamiento local como parte de la terapia multimodal.

Las ventajas teóricas de la resección tumoral incluye el hecho de poner fin a la diseminación hematogena de la enfermedad micrometastásica por parte de la enfermedad primaria, así como una disminución en la carga tumoral, lo que permitiría una potencial prolongación de la sobrevida libre de progresión metastásica.

En general el cáncer de mama metastásico, es una enfermedad incurable, con un pronóstico de vida promedio entre 18 a 24 meses, existiendo diferencias en cuanto a la sobrevida a 5 años, dadas por la localización de las metástasis; así tenemos que las metástasis en partes blandas se correlacionan con una sobrevida del 41%, las óseas en 23% y las viscerales en un 13%.

La información en cuanto al tratamiento loco-regional en pacientes con cáncer de mama metastásico es contradictoria. Por un lado existen varios trabajos, todos ellos retrospectivos, en cuyos resultados se evidencia una mejoría en sobrevida en las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico en relación a las no tratadas. Las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, eran por lo general más jóvenes, con menor enfermedad metastásica y menor enfermedad en ganglios linfáticos. Esto originó la realización de un trabajo, cuyo objetivo era demostrar si el sesgo en la selección de las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico, contribuía a una mejoría en sobrevida en pacientes con cáncer de mama metastásico; así Cady y colaboradores en el año 2008, publicó un estudio en el cual colectaron un total de 19464 pacientes con cáncer de mama, de las cuales 808 (4.2%) eran estadio IV. De estas se incluyeron para análisis 622, en las cuales pacientes con similares características, en cuanto a enfermedad metastásica, fueron comparadas con y sin resección del tumor primario de mama, con el fin de determinar sobrevida. Este análisis apareado, en los resultados demostró que no existe tal beneficio en sobrevida, cuando las pacientes son sometidas a intervención quirúrgica para el tumor primario, concluyendo que el sesgo en la selección de las pacientes explicaría la aparente ventaja en sobrevida en las pacientes sometidas a intervención quirúrgica.

Estudios recientes, realizados prospectivamente y aleatorizados, como el realizado en la India por Badwe y colaboradores, publicado en 2015, demuestran que no existiría tal beneficio, en cuanto a sobrevida, en las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico; sin embargo en el trabajo realizado por Soran y colaboradores en Turquía (Protocolo MF07-01) si bien no se evidencia mejoría en sobrevida en las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico a los 36 meses de haber recibido dicho tratamiento, cuando este seguimiento se realiza de forma más prolongada, se evidencia una mejoría, estadísticamente significativa, en la sobrevida de pacientes tratadas quirúrgicamente (46 vs 37 meses) a una mediana de seguimiento de 40 meses. Adicionalmente en pacientes con receptores hormonales positivos, sin amplificación del HER2 neu, con metástasis óseas solitarias y pacientes menores de 55 años, tienen un beneficio significativo en sobrevida con la cirugía inicial.

Los Doctores Bernardello, Bustos y Contreras nos exponen, en sus artículos, todo lo relativo al tratamiento loco-regional de estas pacientes.

Así mismo, contamos con la colaboración, en la presente edición, de la Doctoras Umbría y Ojeda en cuanto al tratamiento sistémico de pacientes con cáncer de mama metastásico, haciendo énfasis en aquellas con receptores hormonales positivos y sin amplificación del HER2 neu y en aquellas consideradas como triple negativas.

Por último queremos recordarles el cambio de fecha del XIV Congreso Venezolano de Mastología para el 21, 22 y 23 de febrero del 2018.



¿SE JUSTIFICA LA CIRUGÍA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO?

Edgardo Bernardello

Ex Presidente Sociedad Argentina de Mastología

Jorge Bustos

Ex Director Escuela Argentina de Mastología

La frecuencia en que las pacientes se presentan con cáncer de mama primario en Estadio IV (T mamario -cualquier N- M1) es baja. En la casuística de uno de nosotros (Dr. Bustos) alcanza el 1,28%, 19 sobre 975 pacientes (IV inicial, "Novo" como comienza a aparecer en el título de algunas publicaciones en Inglés). En general se estima que está entre un 5 y 10%(1-3) aunque para algunos autores los valores fluctúan sólo entre un 3% y 6%(4,5).

El enfoque del tratamiento sistémico no es motivo de controversia –no es tema de este capítulo-, y estará de acuerdo con la localización de o de las metástasis. Lo que merece discutir, como lo expresa el título, es el beneficio que pueda aportar el tratamiento quirúrgico y/o radiante del tumor mamario, beneficio en función de la supervivencia global, y cuál es la razón fisiopatológica que permite lograr esos resultados, lo que establecería casi como norma la cirugía o la radioterapia sobre el tumor primario de la mama.

En la publicación ya citada de Ruitkamp y colaboradores(1) analizando trabajos publicados, se concluye que no sólo la cirugía del tumor primario mejora la supervivencia, sino que también ese hecho puede considerarse como factor independiente para dicho logro.

Un trabajo reciente pero retrospectivo sobre 11.645 pacientes Estadio IV del "Surveillance, Epidemiology, and End Results database" tratados entre 1990 y 2010, demostró que aquéllos que habían recibido tratamiento quirúrgico del tumor mamario tuvieron mejor supervivencia global, en especial si la metástasis era ósea, hepática y única(6). Para Eng y colaboradores(7) tomando pacientes Estadio IV de la base de datos anterior con cirugía del tumor primario, la supervivencia a 10 años alcanza aproximadamente el 13%.

Dos trabajos prospectivos analizados por Shien e Iwata(8), uno en la India y otro en Turquía, mostró resultados opuestos en cuanto a los beneficios de la cirugía sobre el tumor primario.

Aljohani y colaboradores(9) sobre 678 pacientes de una misma institución (412 con cirugía sobre el tumor mamario y 266 no), obtiene valores de supervivencia a 5 años de 34% y 14% respectivamente.

Otro metaanálisis sobre el tema(10) concluye que el beneficio en supervivencia de la cirugía sobre el tumor primario alcanza el 37%.

Aún con resultados retrospectivos no totalmente a favor de una cirugía mamaria primaria, lo evidente que surge de la literatura es una tendencia creciente hacia ese acto médico, potenciado en los últimos tiempos por nuevas drogas antineoplásicas y mejores

esquemas terapéuticos.

Un primer hecho evidente del tratamiento local es la disminución de células tumorales circulantes(11). Pero éste no sería el único mecanismo. Se investigan evidencias que permiten suponer que el tumor primario libera citoquinas que aceleran el crecimiento de las metástasis y la angiogénesis(12), lo que se evitaría con su resección. Si bien el Estadio IV involucra la presencia de metástasis, la o las mismas adquieren diferentes magnitudes. Se debe puntualizar si son óseas o viscerales –que viscera/s-, de partes blandas, cuánto deterioran el órgano afectado, si les corresponden los mismos factores pronósticos moleculares que el tumor primario en lo que respecta a Receptores Hormonales, Her 2, Ki 67, y cuál es el "recurrence score" de 21 genes si se lo aplica (aunque esa no es su indicación actual). King y colaboradores(13), utilizando dicha investigación en el tumor primario, en 101 pacientes sometidos a cirugía enrolados en el protocolo (TBCRC) 013 con Receptores Hormonales positivos y Her 2 negativo o positivo, hallaron "recurrence score" bajo en el 23%, intermedio en 28% y alto en 49%. La supervivencia global a 2 años les permite afirmar que el estudio de 21 genes es un factor pronóstico independiente en pacientes con Receptores Hormonales positivos y Her 2 negativo.

En líneas generales, pacientes con metástasis múltiples o triple negativos, tienen un pronóstico muy desfavorable aunque se sometan a cirugía o radioterapia del tumor mamario.

El concepto de cirugía primaria implica el acto quirúrgico como primer paso del tratamiento de estos estadios IV. Pero en ocasiones, si se instala primero el tratamiento sistémico con beneficio evidente, la decisión de operar la mama ya muestra un sesgo específico, pues seguramente la evolución de este tipo de paciente será favorable dentro de los parámetros impuestos a este Estadio

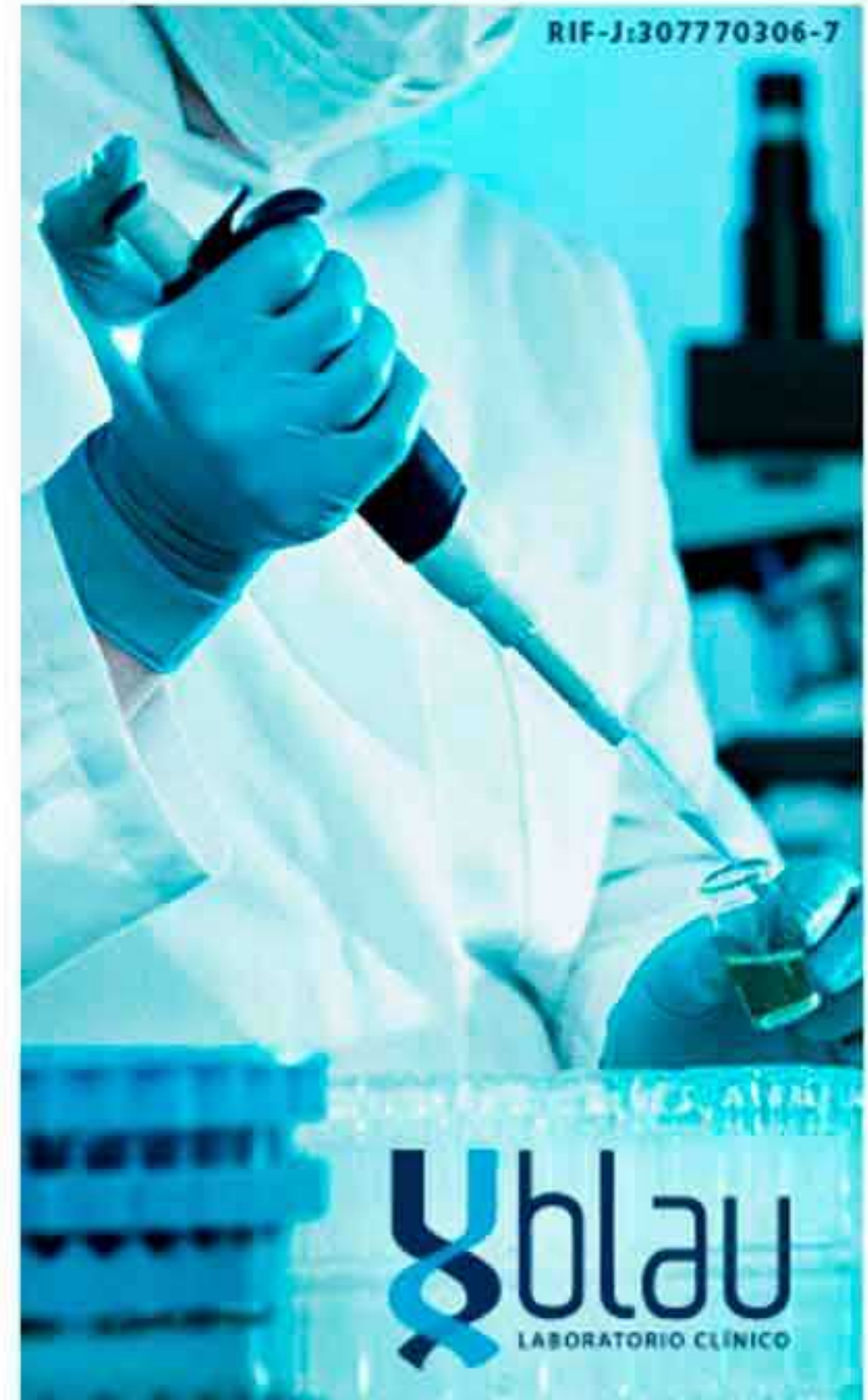
Aunque todavía no existen resultados definitivos que avalen en trabajos prospectivos la utilidad de la cirugía mamaria en estos Estadio IV, la oportunidad de la cirugía depende de cuán afectada está la paciente por sus metástasis, y cuál es la normativa de la institución y el equipo mastológico. Lo evidente es que ya no es lo mismo un Estadio IV en paciente que ha sido tratada de cáncer de mama y ahora presenta metástasis, que en estos casos en que se consulta con tumor mamario y metástasis(14). Si bien hace más de 10 años considerábamos paliativa esta cirugía(15), hoy no va a curar la paciente, pero sí puede mejorar los resultados de supervivencia, aunque no todos están de acuerdo(16). Como hemos mencionado (vide supra) ya el tema aparece en la literatura con el



título de "Novo Stage IV". Lo real es que en la actualidad debe contemplarse el tratamiento del tumor mamario con cirugía o radioterapia si se dan mínimos factores pronósticos favorables a pesar de la presencia de metástasis. Las guías del NCCN(17) sobre este Estadio IV aconsejan ser cautos en cuanto al tratamiento del tumor primario, tema que tiene en curso varios ensayos clínicos prospectivos para estos "Novo" Estadios IV (NCT00941759, NCT01015625, NCT00193778, NCT01242800, NCT00557986)

Bibliografía del Artículo

- 1.- Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:9-16.
- 2.- Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *JAMA* 2013;310:389-97.
- 3.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
- 4.- Roth BJ, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2012: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2013; 31:131-161.
- 5.- Desantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61:409-418.
- 6.- Wu SG, Li FY, Chen Y, et al. Therapeutic role of axillary lymph node dissection in patients with stage IV breast cancer: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Mar;143(3):467-474.
- 7.- Eng LG, Dawood S, Sopik V et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Nov;160(1):145-152. Epub 2016 Sep 14.
- 8.- Shien T, Iwata H. Significance of primary lesion resection in Stage IV breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 May 1;47(5):381-384.
- 9.- AlJohani B, AlMalik O, Anwar E et al. Impact of Surgery on Survival in Stage IV Breast Cancer. *Breast J*. 2016 Nov;22(6):678-682.
- 10.- Hannah Headon, Uar Wazir, Abdul Kasem, and Kefah Mokbel. Surgical treatment of the primary tumour improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016 may; 4(5): 863-867. published online 2016 feb 16. doi: 10.3892/mco.2016.778
- 11.- Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S., Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009;139:1315-1326
- 12.- Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009;139:1315-1326. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
- 13.- King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2359-65. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1960. Epub 2016 Mar 21.
- 14.- Dawood S, Broglio K, Ensor J, et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:2169-2174.
- 15.- Gerardo Hernández, Biaggio Maccarone, Francisco Arcia, y colab. Cáncer de mama estadios III y IV, Reunión de Consenso agosto 2006. *Rev. Venez. Oncol*. V.19 n. 3 Caracas, sep. 2007
- 16.- Jiménez Anula J, Sánchez Andújar B, Machuca Chiriboga P y colab. Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV. *Cir Esp* 2015; 93 (6):375-380
- 17.- Breast Cancer.NCCN, 2, 2016



XVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE MASTOLOGÍA
II Reunión Regional de la SIS

Invitados Internacionales

9-10-11 DE NOVIEMBRE 2017
Hotel Renaissance Jaragua
Santo Domingo, República Dominicana.

INSCRIPCIÓN:
HASTA EL VIERNES 29/09: US\$ 200.
HASTA EL VIERNES 27/10: US\$ 350.
EN MISMO CONGRESO US\$ 350.
TRABAJOS: 30 DE SEPTIEMBRE 2017

Para Reservas y Consultas:
Email: grupos@venermastologia.com
Tel.: 809-565-5990

tunenlaces



CIRUGIA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO

Alberto Contreras Silva

Expresidente de la Sociedad Venezolana de Mastología

Director del Diplomado de Mastología de la Sociedad Venezolana de Mastología

El cáncer metastásico de la mama (CMM) constituye alrededor del 3 al 5% de los casos diagnosticados en los Estados Unidos anualmente, esto representa 7.000 nuevos pacientes, de los cuales más del 50% se presenta con tumores localmente operables (T1 y T2).

Han sido publicados estudios retrospectivos que aunque con diversos criterios de inclusión y críticas en su metodología de trabajo, reportan en su mayoría el beneficio de la cirugía en mujeres con cáncer de mama que presentan metástasis (Tabla 1).

El objetivo final del manejo del cáncer metastásico de la mama es "prolongar la duración de la vida mientras se mantiene la mejor calidad posible. La curación no significa necesariamente la destrucción de cada célula cancerosa, sino hacer la enfermedad inofensiva aún en presencia de metástasis", este es un nuevo concepto que se propone para definir a las sobrevivientes de Cáncer de mama.

Tradicionalmente este grupo se ha manejado con tratamiento sistémico y la cirugía se limita a procedimientos paliativos para mejorar condiciones locales ("toilette").

Es debatible el comportamiento biológico de la diseminación de la enfermedad ocasionado por la remoción del tumor primario. Se han mencionado algunas ventajas, entre ellas la remoción del tumor disminuye uno de los orígenes de nuevas metástasis así como el posible resurgimiento del tumor local. Experiencias en animales sugieren que eliminar el tumor restituye la inmunocompetencia del huésped suprimida por el mismo. La reducción en el número de células cancerosas mejora la eficacia del tratamiento sistémico, disminuyendo el desarrollo de células resistentes.

La cirugía citorreductora ha demostrado ventajas clínicas en otros tipos de tumores sólidos tales como ovario, colorectal, gástrico, renal, y melanoma maligno. Sin embargo, algunas desventajas con la remoción del tumor han sido propuestas ya que se plantea que este es generador de factores antiangiogénicos así como de factor de crecimiento tumoral y pudiera suceder una recaída en respuesta a la resección tumoral. La posible liberación de factores de crecimiento así como la inmunosupresión ocasionados por el trauma quirúrgico y la anestesia son potenciales desventajas.

El pronóstico de los pacientes con CMM ha mejorado en las últimas décadas, avances en diagnóstico así como en tratamiento sistémico, incluyendo la terapia molecular dirigida, han dado como resultado que la supervivencia promedio de estos pacientes este alrededor de 29 meses y el riesgo de muerte disminuye de 1 a 2% por año.

Los paradigmas en el manejo del cáncer de mama estadio IV han

venido cambiando. Un selecto grupo de pacientes con cáncer de mama estadio IV se benefician de un manejo multidisciplinario incluyendo la intervención quirúrgica. La revisión de diferentes series, refleja que la cirugía es realizada entre el 37 al 61% de estas pacientes, generalmente en aquellas con oligometástasis, pacientes más jóvenes y factores favorables en el tumor especialmente positivos a estrógenos y progesterona así como amplificación de Her2 neu.

Surge entonces la pregunta si el beneficio en supervivencia sea atribuido a la selección de pacientes con CMM con mejor pronóstico, mejor respuesta a tratamientos sistémicos actuales o a la realización de algún tipo de procedimiento quirúrgico.

Hasta esta época el CMM se considera una enfermedad incurable. Con el progreso en Terapia Sistémica la supervivencia se ha incrementado en los últimos años, Resectar el tumor primario incrementó la supervivencia en estudios retrospectivos, sin embargo esto puede deberse al sesgo en la selección. Los primeros dos estudios randomizados, controlados (Breast International Group and the North American Intergroup USA - European Cooperative Groups) que han sido reportados, uno proveniente de la India no mostró diferencia en la supervivencia con cirugía. Sin embargo el otro estudio similar en Turquía mostró que un grupo seleccionado de pacientes con metástasis ósea solamente tenían mejor supervivencia.

Trabajos prospectivos deben desarrollarse para definir con la mejor precisión la indicación y el papel que representa el abordaje quirúrgico del "Tumor Primario" en beneficio de las pacientes con CMM.

Tabla 1

Estudios retrospectivos evaluando el tratamiento del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico

Autor	Pacientes N° Total	Pacientes con Cirugía N° %			3 años Sobrevida %			
		Sin Cirugía	Con Cirugía	Mastectomía Parcial	Mastectomía total	Global	Sin Cirugía	Con cirugía
Khan	16023	6861	9162(57)	3513(38)	5649(62)	25	17	28(MP)32(MT)
Babiera	224	142	82(37)	39(48)	43(52)	83	80	95
Rapiti	300	173	127(42)	40(32)	87(69)	31	NR	NR
Fields	409	222	187(46)	61(33)	103(55)	NR	26	46
Gnerlich	9734	5156	4578(47)	1844(40)	2485(54)	NR	25	45
Blanchard	395	153	242(61)	191(78)	53(22)	NR	20	40
Ruiterkamp	728	440	288(40)	85(30)	189(66)	NR	25	45

Barbara A. Pockaj y Cols. Metastasectomy and Surgical Resection of the Primary Tumor in Patients With Stage IV Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2010 September ; 17(9): 2419–2426

Bibliografía del Artículo

- 1.- Olivia Pagani, Elzbieta Senkus, William Wood, Marco Colleoni, Tanja Cufer, Stella Kyriakides, Alberto Costa, Eric P. Winer, Fatima Cardoso. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7; 102(7): 456–463.
- 2.- 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 Sep;20(9):2828-34.
- 3.- AlJohani B, et al. Impact of Surgery on Survival in Stage IV Breast Cancer. Breast J. 2016 Nov;22(6):678-682
- 4.- Yip CH. Palliation and breast cancer. Review article. J Surg Oncol. 2017 Apr; 115(5):538-543





CANCER DE MAMA METASTASICO: RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, EXPRESION DEL HER2 NEGATIVA

Carmen Umbría Rondon

Medico Oncólogo. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

El cáncer de mama metastásico (estadio IV) se define por el tumor diseminado más allá del seno, la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales. Los sitios más comunes en cáncer de mama incluyen, el hueso, pulmón, hígado, ganglios linfáticos, pared torácica y el cerebro. Los tumores con receptores hormonales positivos son más propensos a propagarse a los huesos como el sitio inicial de la metástasis; los receptores hormonales negativos y/o tumores Her2+ tienden más a repetirse en los órganos blandos(1). Los cánceres lobulares a diferencia con los ductales, se asocian más frecuentemente con metástasis serosas a la pleura y el abdomen. La mayoría de las mujeres con enfermedad metastásica se han diagnosticado inicialmente en estadios tempranos, tratadas con intención curativa y luego experimentan recurrencia metastásica. Solo alrededor del 10% de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado en los Estados Unidos, tienen enfermedad metastásica en el momento de la presentación; esta proporción es mucho mayor para países de América Latina, en un 20% aproximado, debido a que los programas de detección no están disponibles. La sintomatología del cáncer de mama metastásico, se relacionan con la localización y extensión del tumor(2). Los hallazgos del examen físico o radiológico pueden no corresponder a la sintomatología o clínica que refiere el paciente, es por esto, que la biopsia es imprescindible, para determinar la histología, RE, RP, HER2 y Ki67. Se han incorporado algunos conceptos importantes en el cáncer de mama RH+ como son los siguientes: Crisis visceral: Disfunción importante de un órgano por signos y síntomas, hallazgos de laboratorio y rápida progresión de la enfermedad; no sólo es por la presencia de metástasis visceral, sino que implica un compromiso funcional que rápidamente puede guiar a un desenlace fatal, por lo que amerita fármacos que produzcan respuestas rápidas(3). Resistencia endocrina primaria: Recaída de la enfermedad dentro de los 2 primeros años de la terapia endocrina adyuvante y/o progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento como primera línea. Resistencia endocrina secundaria (adquirida): Recaída durante la terapia endocrina adyuvante pero después de 2 años de iniciada o después de 12 meses de haberla culminado, o progresión de la enfermedad después de 6 meses de iniciar tratamiento como primera línea(3). Los objetivos del tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado incluyen la prolongación de la vida, el control de la carga tumoral, reducción de los síntomas o complicaciones relacionadas con el cáncer, y el mantenimiento de la calidad de vida. La terapia no es considerada generalmente curativa, pero pueden verse largos periodos de remisión y el control de tumor en pacientes con tumores sensibles(4). La terapia endocrina sola, en el cáncer de mama metastásico incluye: la supresión ovárica/ablación (mujeres pre menopáusicas),

moduladores selectivos del receptor de estrógeno (tamoxifeno, toremifeno), o combinados con análogos de LHRH como Goserelina 3,6 mg subcutáneo mensualmente o 10,8 mg, subcutáneo cada 3 meses, o Triptorelina en combinación con Tamoxifen 20 mg, vía oral diaria o con un inhibidor/inactivador de aromatasa en segunda opción para los casos, de recaída y que en la adyuvancia ya se había administrado Tamoxifen. Los inhibidores de aromatasa (IA) en primera línea como: anastrozol 1 mg vía oral diario, letrozol, 2,5 mg vía oral diario, o exemestano 25 mg oral diarios, en las mujeres posmenopáusicas. Antiestrógenos como el fulvestrant, 500 mg (1 ampolla en cada glúteo) intramuscular los días 1, 15 y 29 y después mensualmente 500mg, progestinas (megestrol y medroxiprogesterona) otras hormonas esteroideas (altas dosis de estrógenos, andrógenos, principalmente de interés histórico)(5). Así como también, la combinación con bifosfonatos (zoledronato de 4 mg vía endovenosa, durante 15 minutos mensuales) en los casos de lesiones óseas, hipercalcemias y evitar complicaciones óseas. El denosumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga al RANKL (activador del receptor nuclear del ligando factor-B) un mediador importante en la actividad osteoclastica, aprobado en 2010 para metástasis óseas, luego de observarse los resultados en un estudio fase III una significativa reducción de eventos relacionados al esqueleto, cuando fue comparado con el zoledronato en (J Clin Oncol 28:5132, 2010) con dosis de 60 mg subcutáneo, mensual, durante 12 meses, manteniendo controles orales y odontológicos trimestrales, ya que puede causar igual que los bifosfonatos osteonecrosis de mandíbula(6). En los casos de progresión por resistencia primaria o secundaria hormonal, están las combinaciones de hormonoterapia más anti MTOR como es everolimus 10 mg oral diario más exemestano (estudio BOLERO-2), aunque también la combinación de exemestano mas tamoxifeno para las menopausicas refractarias al exemestano (estudio TAMRAD). Palbociclib (agente inhibidor selectivo de CDK4/6) mas letrozol, palbociclib más fulvestrant (F500), ribociclib (es un inhibidor selectivo de CDK4/6) en los casos de progresión en pacientes con RH positivas, para inhibir la quinasas 4/6 más letrozol, sin haberse indicado antes, recordando llevar la secuencia optima de la terapia endocrina para las mujeres posmenopáusicas tratadas con IA(7). En los casos de progresión con IA, indicados solos o en combinaciones, y las pacientes presentan enfermedad diseminada a órganos blandos, la quimioterapia demuestra sus bondades en pacientes con buen estado clínico a pesar de ser más toxica, con agentes como: Doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, epirubicina, docetaxel, paclitaxel, albumina de nanoparticulas de paclitaxel unido, gemcitabina, sales de platinos (cisplatino y carboplatino), ixabepilona, alcaloides de la vinca

(vinorelbina y vinblastina) 5 fluoracilo, capecitabina y eribulina (un análogo sintético de la halicondrina B, inhibidor no taxano dinámico de microtúbulos) más recientemente y que en ensayos fase III ha logrado aumentar la supervivencia global en estas pacientes metastásicas(8). Las dupletas y combinaciones con agentes de quimioterapia como CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), EC (epirubicina y Ciclofosfamida), CEF (ciclofosfamida, epirubicina, fluoracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y fluoracilo), FAC (fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida), y otras menos frecuentes pero no menos importantes como: GP (gemcitabina y paclitaxel), DC (docetaxel y capecitabina), IC (Ixabepilona y capecitabina), con efectos oncológicos y niveles de toxicidad.

Como conclusión, para estas pacientes metastásicas, sin la sobreexpresión del Her2 y los receptores hormonales de estrógenos y progesterona positivos, debe seleccionarse e individualizarse cada una y donde hay poca enfermedad visceral o solo metástasis óseas, se puede iniciar el tratamiento con hormonoterapia solo, o el uso simultaneo de hormonoterapia combinado con terapias blanco como: everolimus, palbociclib, ribociclib(9). Y tomar muy en cuenta que la unión de quimioterapia más hormonoterapia no ofrece beneficio en términos de supervivencia y parece disminuir la eficacia del tratamiento, cuando fue comparado al uso secuencial de estas modalidades(8).

Bibliografía del Artículo

- 1.- Solin LJ, Gray R, Baehner FI, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:701-710.
- 2.- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2784-2795.
- 3.- Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1086-1094.
- 4.- De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. *Cancer Principios y práctica de oncología*. 2017; 10:1148-1151.
- 5.- Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:435-444.
- 6.- Buzaid AC, Maluf FC, et al. *Manual de Oncología Clínica de Brasil, Tumores sólidos*. 2013; 7:66-71
- 7.- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicenter, phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:989-998.
- 8.- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-529.
- 9.- Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738-1748.



Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico Triple negativo

Olga Faviola Ojeda

Oncólogo Médico. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS

El cáncer de mama triple negativo es una entidad patológica biológicamente agresiva, a pesar que muchos estudios sugieren que son este tipo de tumores los que mejor responden al tratamiento con quimioterapia al comparar con otros tipos de cáncer; sin embargo su pronóstico continua siendo pobre, esto se debe a la reducción del intervalo libre de enfermedad y al curso más agresivo del cuadro metastasico.

Es importante recordar que el cáncer de mama triple negativo expresa un fenotipo que se traduce como negatividad a los receptores de Estrógenos, Progestágenos y Her2, sin embargo no es necesariamente sinónimo con cáncer de Mama Basal Like.

El cáncer de mama Basal Like es definido por una expresión del perfil genético y describe un tipo de cáncer que mayormente son negativos para Receptores de Estrógenos y Progesterona así como al Factor de Crecimiento Epidérmico 2 (Her2) y son positivos al receptor del factor de crecimiento epitelial. Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama Basal Like son triple receptor negativo (Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her2) existe un 5 a 15% que no lo son, además es de tomar en cuenta que el cáncer de mama triple negativo son tumores histológicamente heterogéneos y podrían incluir Carcinoma Ductal Infiltrante Basal Like o No Basal Like y otros subtipos tales como: Medular, Escamoso y Apocrino. Sin embargo el cáncer de mama Basal Like y triple negativo se superponen significativamente por lo que comúnmente el término Triple Negativo se entiende que incluye el cáncer de mama Basal Like.

El cáncer de Mama Triple Negativo es asociado con un curso clínico más agresivo, además este subtipo de pacientes tiene una mayor tasa de metástasis visceral, tomando en cuenta que este tipo de tumores son más propensos a presentar anomalías en el gen p53 y BRCA-1, en vista de las características moleculares de este tumor, estos pacientes no son susceptibles de tratamiento con terapia hormonal o Anti Her2 motivo por el cual la primera línea de tratamiento contempla el tratamiento sistémico con Quimioterapia citotóxica convencional.

El tratamiento del Cáncer de mama metastasico tiene 02 objetivos principales:

- 1.- Prolongar la sobrevida
- 2.- Mejorar la calidad de vida, pero no es curativo

Otro aspecto importante a tomar en cuenta al momento de decidir la conducta terapéutica definitiva es el tipo de metástasis (ósea, visceral o ambas) con el fin de adicionar al tratamiento de quimioterapia estándar una terapia dirigida a la actividad osteoclástica que permita disminuir el riesgo de fracturas, clínica de dolor óseo, necesidad de Radioterapia, Compresión Medular Espinal e Hipercalcemia, por lo que en este contexto es imperativo la adición

de Bifosfonatos como: Ac. Zoledronico o Pamidronato los cuales han sido utilizados para tal fin y los estudios clínicos demuestran su eficacia en la prevención de estos eventos esqueléticos, además existe un anticuerpo Monoclonal Humanizado llamado Denosumab dirigido contra el ligando RANK el cual es un mediador de la función osteoclástica.

Las estrategias terapéuticas para el manejo del Cáncer de Mama Triple Negativo están dirigidas a:

Los complejos de reparación del ADN (compuestos de platino y taxanos)

P53 (Taxanos)

Proliferación celular (régimen que contiene antraciclina)

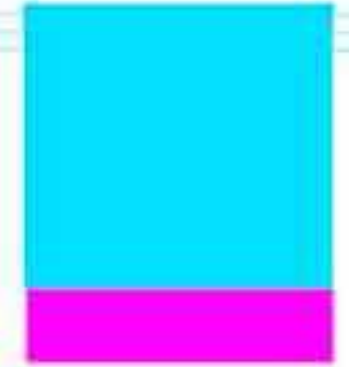
Terapia dirigida

Aquellas pacientes con Cáncer de Mama Metastásico triple negativo no localizado a nivel óseo o tejidos blandos y cuya presentación de la enfermedad se asocia con metástasis visceral sintomática agresiva y riesgo inminente de muerte, llamada Crisis Visceral la indicación es con regímenes de Quimioterapia con altas tasas de respuesta para paliación rápida y salida de la situación crítica, por lo que se plantea tratamiento con Poliquimioterapia de los cuales se han planteado una gran cantidad de drogas citostáticas en regímenes combinados así como monoterapia, es importante resaltar que aquellos esquemas combinados de quimioterapia ofrecen mayores tasas de respuesta objetivas y mayor tiempo a la progresión en comparación a la monoterapia, sin embargo esto se asocia a mayor toxicidad para el modesto beneficio en sobrevida que ofrece.

Por otra parte la administración de monoterapia en forma secuencial disminuye la necesidad de reducción de dosis. Actualmente la práctica clínica estándar plantea continuar la primera línea de tratamiento en pacientes metastásico hasta la progresión de la enfermedad pero en muchos casos la aparición de efectos adversos es la causa de la reducción de dosis o discontinuación del tratamiento antes que se documente una verdadera progresión de la enfermedad. Además es importante sopesar el beneficio de mantener un tratamiento continuo con quimioterapia versus cursos cortos de tratamiento tomando en cuenta que no existe una diferencia significativa en las tasas de sobrevida global, los eventos adversos atribuidos al tratamiento continuo con Quimioterapia y el deterioro de la calidad de vida.

Entre las drogas empleadas en el tratamiento del cáncer de mama Metastásico triple Negativo, figuran los antineoplásicos usados para tratar esta enfermedad y contempla varios grupos de fármacos antineoplásicos basado en su mecanismo de acción, dentro de los cuales figuran:

Antraciclinas: Doxorubicina, Epirubicina, Doxorubicina Liposomal



Taxanos: Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel
 Antimetabolitos: Capecitabina, 5/Fluorouracilo, Gemcitabina
 Inhibidores Microtubulos No Taxanos: Eribulin, Vinorelbine
 Sales de Platino: Cisplatino, Carboplatino
 Agentes Alquilantes: Ciclofosfamida
 Otros Antimicrotubulos: Ixabepilona

En cuanto a los regímenes de Quimioterapia combinado existen muchos obtenidos a partir de la dupla de las drogas antes mencionadas, sin embargo se describirán a continuación los esquemas indicados en primera línea en el contexto de Cáncer de Mama Metastásico Triple Negativo:

El estándar de tratamiento del cáncer de mama está formado por la combinación de Antracíclicos y Taxanos. Posteriormente una gran cantidad de estudios han tratado de definir el rol del Bevacizumab contra el factor de Crecimiento del endotelio vascular, por lo que se sitúa como una opción de 1era línea de tratamiento en combinación con Paclitaxel, apoyado en el estudio E2100

Estudio fase III E2100 en el cual se randomizaron 722 pacientes con Cáncer de Mama Metastásico en el cual se comparó mediante 02 brazos de estudio el Paclitaxel Vs. Paclitaxel+ Bevacizumab demostrándose superioridad en términos de Sobrevida libre de Progresión de 11,8 meses Vs 5,9 meses a favor del brazo de la terapia combinada.

Otro estudio que establece como Línea formal de tratamiento Capecitabina/Bevacizumab es RIBBON-1 donde se demostró la mejor tasa de Sobrevida Libre de Progresión de 8,6 meses vs. 5,7 meses a favor del brazo de Capecitabina+ Bevacizumab sobre la combinación con Docetaxel, Antraciclina e incluso un brazo de tratamiento con Quimioterapia sola, lo que establece este esquema de tratamiento como una opción para pacientes con cáncer de Mama metastásico Triple negativo.

Los estudios BMS 046 y BMS 048 incluyó mujeres con cáncer de mama metastásico refractarias a tratamiento con Antracíclicos y Taxanos, siendo tratadas con Capecitabina/Ixabepilona obteniéndose tasas de respuesta objetiva de 43%, Tiempo libre de progresión de 6,2 meses, con una ligera tendencia a incremento de la sobrevida global.

Otra línea de tratamiento en pacientes refractarias a tratamiento con Antracíclicos y Taxanos corresponde a la combinación de Gemcitabina y Vinorelbine realizado por el grupo GEICAM con reporte de resultados alcanzando tasas de respuesta de 36%, Tiempo libre de progresión de 6 meses pero sin impacto en Sobrevida Global.

Igualmente existen regímenes combinados que contemplan la dupla de Capecitabina/Docetaxel el cual demostró superioridad al compararse con Docetaxel, así como la combinación de Gemcitabina/Paclitaxel que igualmente fue superior al Paclitaxel monodroga, dichas combinaciones alcanzaron Tasas de Respuesta objetiva semejantes que oscilan entre 20 -29%.

Existen varios agentes únicos que han demostrado actividad en mujeres con enfermedad metastásicas y que han sido extensamente pretratadas e incluye: Vinorelbine, Paclitaxel, Docetaxel, Ixabepilona, Capecitabina, Gemcitabina, con los cuales se obtuvo tasas de respuesta objetiva más modestas alrededor de 10%.

Es importante destacar el tratamiento con sales de platino en pacientes

Triple negativo lo cual ha retomado importancia debido a la sensibilidad que presentan los agentes dañinos del ADN frente a los platinos sobre todo cuando se asocia a mutaciones del BRCA-1.

Finalmente debemos resaltar que en el contexto de cáncer de mama metastásico el enfoque del tratamiento primario es la terapia sistémica, considerando la cirugía solo en aquellas mujeres que después del tratamiento inicial requiere paliación de los síntomas o que presenten complicaciones inminentes tales como: ulceración de la piel, sangrado, infecciones y clínica de dolor refractario al tratamiento médico, en este caso la cirugía estaría indicada además en aquellas pacientes que hayan tenido algún tipo de respuesta local y sistémica. La radioterapia también podría ser considerada como una alternativa a la cirugía.

Bibliografía del Artículo

- 1.- Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30.
- 2.- Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008 May; 22(6): 614-23; discussion 623, 627-9.
- 3.- Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2144-9.
- 4.- Jassem J, Carroll C, Ward SE, et al. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2749-58
- 5.- Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1980-6.
- 6.- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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.* 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- 7.- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60.
- 8.- Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted?. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2694-6.