

Recomendaciones en cáncer de mama metastásico

Coordinadoras: Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís¹, Dra. Myryam Silva Uribe^{+ 2},

Expertos: Dr. Gelasio Zarco Espinosa³, Dr. Sinuhé Barroso Bravo⁴, Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo⁵, Dr. Gregorio Quintero Beuló⁶, Sergio Arturo Rodríguez Cuevas⁷, Dr. Adolfo Fuentes Alburo⁸, Dr. Jesús Cárdenas Sánchez⁹, Dra. Yanin Chávarri Guerra¹⁰, Dra. Claudia Arce Salinas¹¹, Dr. José Luis González Vela¹², Dra. Ana Lilia Castruita Ávila¹³, Dr. Fernando Pérez Zinser¹⁴, Dr. Efraín Salas González¹⁵, Dra. Xóchitl Gómez Roel¹⁶, Dra. María Adela Poitevin Chacón¹⁷, Dr. Armando Fernández Orozco¹⁸, Dra. Isabel Alvarado Cabrero¹⁹, Dra. Yolanda Villaseñor Navarro²⁰, Dra. María del Carmen Lara Tamburrino²¹, Dra. Laura Torrecillas Torres²², Dra. Argelia Lara Solares²³, Dra. Yolanda Bautista Aragón²⁴, Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez²⁵, Dr. Juan Alejandro Silva²⁶

Autor responsable: Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís²⁷

Resumen	Para complementar el consenso mexicano relacionado con el cáncer de mama metastásico realizado en el 2008, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) llevó a cabo una reunión para emitir recomendaciones en el marco de dicha enfermedad. Al inicio del trabajo se utilizó el Panel Delphi, consistente en cuestionarios que fueron distribuidos entre expertos. Las respuestas a dichos cuestionarios se estudiaron en reunión plenaria posterior y fueron la base para emitir las recomendaciones de acuerdo con el Sistema GRADE, enfocado a la calidad de la evidencia.
Palabras claves:	cáncer de mama, metástasis, tratamiento, recomendaciones, GRADE.

Introducción

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuente en mujeres. Es la causa número uno de muerte en mujeres hispanicas, y es la segunda causa de muerte en mujeres caucásicas, de raza negra y asiáticas. Los cifras disponibles más recientes informan que Estados Unidos, en el 2005 se diagnosticó a 186, 467 mujeres con cáncer de mama, de

las cuales fallecieron 41, 116. (1) En ese mismo país, las proyecciones de incidencia calculan, con respecto al cáncer de mama metastásico, el siguiente número de casos: 226,000 (año 2010), 262,000 (año 2020), 294,000 (año 2030). (2) Por su parte, en la Unión Europea, en el año 2006 la incidencia del cáncer de mama fue de 3 31,300 casos, con 89,600 decesos. (3)

¹Coordinadora de Oncología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, Oncóloga CMN 20 de Noviembre ISSSTE, 2° piso Servicio de Coordinación Modulares, ²Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Metropolitano, ³Cirugía Oncológica, Jefe del Departamento de Tumores de Mama, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, ⁴Cirugía Oncológica, Director Médico, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, ⁵Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles del Pedregal, ⁶Cirugía Oncológica, Servicio de de Tumores Mamarios, Unidad de Oncología, Hospital General de México, ⁷Cirujano Oncólogo, Director, Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM, México DF, ⁸Cirugía Oncológica, Vocal de la Sociedad Mexicana de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, ⁹Oncología Clínica, Centro de Oncología SSA, Centro Estatal de Cancerología de Colima, ¹⁰Oncología Médica, Investigador en Ciencias Médicas A, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición SZ, ¹¹Oncología Médica, Investigador en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Cancerología, ¹²Oncología Médica, Encargado de Enseñanza, Centro Universidad Contra el Cáncer, UANL, ISSSTE Regional de Monterrey, ¹³Oncología Médica, Centro Médico del Noreste, Hospital de Especialidades Núm. 25 de Mama, ¹⁴Oncología Médica, Jefe de la Sección de Hematología y Oncología Médica, Hospital Central Militar, ¹⁵Oncología Médica, Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Ginecología, IMSS, Guadalajara, Jal, ¹⁶Oncología Médica, Grupo Opción Oncología, Gerente Médico Oncología, Monterrey, Nuevo León, ¹⁷Radioterapia, Radio-oncología, Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología, ¹⁸Radioterapia, Jefe del Servicio Radio-oncología 20 de Noviembre, ISSSTE, ¹⁹Patóloga, Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, ²⁰Radiología Oncológica, Jefa del Departamento de Imagen del INCAN, Instituto Nacional de Cancerología, INCAN, ²¹Radiología, Jefa de la Nueva Unidad de Scanner, CT Scanner, ²²Oncología Médica, Jefa de la Sección de Quimioterapia-Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional, 20 de Noviembre, ISSSTE, ²³Jefa del Departamento de Clínica del Dolor INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición SZ, ²⁴Oncología Médica, Residente, Hospital de Oncología Siglo XXI, ²⁵Oncología Médica, Jefa del Servicio de Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, ²⁶Oncología Médica, Jefe del Departamento Clínico de Onco-Médica UMAE, Hospital de Oncología CMN SXXI, ²⁷CMN 20 de Noviembre ISSSTE, Félix Cuevas 540, Col. del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03020, segundo piso oficina de servicio de coordinación modulares., 5500-5003 ext 14256/14258

En un reciente estudio mexicano,(4) se describió la tendencia y distribución, en el país, de la mortalidad por cáncer de mama. El estudio abarcó los datos de los años 1981 a 2001, donde se registraron 52,739 muertes por cáncer de mama en mujeres de ≥ 20 años de edad. Los investigadores observaron que la tendencia se elevó en el primer decenio y en el segundo se mantuvo estable. Nayarit, Guerrero y el Estado de México tuvieron un incremento del 300%.

Con respecto a su manejo, el tratamiento ha evolucionado en los últimos años; por ello, el rango de las opciones de tratamientos de primera línea para el cáncer de mama metastásico ha incrementado su complejidad, dependiendo de la interacción entre tumor, paciente y variables médicas. Debido a los avances en su detección, diagnóstico y tratamiento, las tasas de mortalidad han decrecido cerca del 20% con respecto a la pasada década. Las decisiones de tratamiento deben tomar en cuenta las características del tumor, toxicidad, potencial impacto en la calidad de vida y preferencia del paciente, en adición a los datos de eficacia.

En las pasadas dos décadas, en el manejo de cáncer de mama metastásico se introdujeron nuevos agentes quimioterapéuticos; la innovación ha provocado una modesta mejoría en las tasas de supervivencia, y aunque el cáncer de mama metastásico es incurable, los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas, extender la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Las opciones de tratamiento son varias y las investigaciones continúan para encontrar nuevos medicamentos antitumorales para ser utilizados en la práctica clínica, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos controlados, para evaluar combinaciones óptimas novedosas, con fármacos establecidos.

Para complementar el consenso mexicano enfocados al cáncer de mama metastásico, la SMEO reunió a un panel de sus expertos, con el objetivo de elaborar sugerencias en diversas áreas del mencionado problema oncológico. Con este fin, con base en el sistema Delphi, se distribuyó un cuestionario a dicho grupo de expertos, el cual fue respondido en línea, y posteriormente se llevó a efecto una reunión para revisar, analizar y consensar las recomendaciones.

El desarrollo de los presentes lineamientos se basó en el sistema de Panel Delphi. Éste es un método interactivo y sistemático utilizado en paneles de expertos, los cuales responden cuestionarios en dos o más rondas. Al final de cada ronda, el administrador proporciona un sumario, así como las razones de las respuestas, todo lo cual es revisado por los expertos, ajustando las respuestas hasta lograr la “correcta”. Durante este proceso, se alcanza el consenso.

Las recomendaciones se emitieron con base en el sistema GRADE, siglas en inglés de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Este sistema cuenta con las siguientes ventajas, sobre otros sistemas:

1. Fue creado por un amplio grupo, representativo, de desarrolladores de lineamientos internacionales
2. Efectúa una clara separación entre calidad de la evidencia y fortaleza de las recomendaciones
3. Evalúa explícitamente, la importancia de los resultados en estrategias alternativas de manejo
4. Formula criterios explícitos para la calidad de la evidencia, en grado ascendente o decreciente
5. Es un proceso transparente que conduce de la evidencia a las recomendaciones
6. Permite una explícito relación de valores y de preferencias
7. Es una clara, pragmática interpretación de recomendaciones débiles a fuertes, para clínicos y pacientes
8. Es útil para revisiones sistemáticas de evaluaciones en tecnología para la salud, así como para lineamientos

Las calificaciones del sistema GRADE para calidad de la evidencia y fortaleza de las recomendaciones, son las siguientes:

Calidad de la evidencia	
Alta calidad	+++ + o A
Moderada calidad	+++ o B
Baja calidad	++ o C
Muy baja calidad	+ o D

Fortaleza de la recomendación	
Fuerte recomendación para utilizar una intervención	éé o 1
Débil recomendación para utilizar una intervención	é? o 2
Débil recomendación en contra de usar una intervención	ê? o 2
Fuerte recomendación en contra de usar una intervención	êê o 1

RECOMENDACIONES GENERALES

La determinación de los receptores de estrógeno y progesterona por inmunohistoquímica, es el factor

predictivo más relevante para la selección del tratamiento sistémico, designándose tres categorías del mismo: 1) alta respuesta a la terapia endócrina, 2) incompleta respuesta a la terapia endócrina, y 3) no respuesta a la terapia endócrina. (5)

A1

Se recomienda el uso rutinario de la evaluación histopatológica con inmunohistoquímica (receptores de estrógeno, progesterona y HER-2), para la valoración del riesgo y la identificación del blanco terapéutico. (5,6)

A1

La quimioterapia, aunque carece de la información específica sobre el blanco terapéutico, es la única opción en casos que son negativos, tanto para el receptor endócrino (receptores de estrógeno, progesterona), como para Her2.

A1

La quimioterapia se administra convencionalmente en combinación con trastuzumab, en los pacientes con enfermedad positiva a Her2, y puede usarse en pacientes con enfermedad ER+, en los casos donde la terapia endocrina, sola, tiene un pronóstico incierto. En situaciones especiales, está aceptado emplear trastuzumab como monoterapia; sin embargo, su eficacia es menor.

A1

La estrategia clínica actual resalta la importancia capital de usar terapias con blanco terapéutico, aunque reconoce la necesidad de usarlas en combinación con quimioterapia citotóxica menos específica.

A1

Hoy, se reconoce una enorme importancia a la evaluación histopatológica con inmunohistoquímica (receptores de estrógeno, progesterona y HER-2), la identificación del blanco y la cuantificación oportuna, como un ideal que aún no se ha logrado, mientras que se recomienda mayor cooperación entre clínicos y patólogos, como medio para lograr mejores resultados clínicos.

A1

Se recomienda en pacientes con ER+ el uso de hormonoterapia como primera línea de tratamiento u hormonoterapia de segunda línea en falla previa, si hay enfermedad ósea o a tejidos blandos únicamente o si hay enfermedad visceral asintomática.

B1

RECOMENDACIONES DE ANALISIS HISTOPATOLOGICO

En todos los casos de enfermedad metastática deben evaluarse los receptores de estrógenos y de progesterona, en virtud de que la paciente puede recibir un tratamiento de tipo endocrino.

A1

La expresión de los receptores de estrógenos se puede evaluar en:

- Biopsia y excisión
- Primario y metástasis
- Antes y después del tratamiento (5,6)

A1

Los marcadores de inmunohistoquímica tienen fines diagnósticos, pronósticos y predictivos. Los marcadores utilizados con fines de pronóstico y predictivo son los Receptores de estrógenos y progesterona, el HER2, el P53 y el EGFR. (7)

A1

La biopsia de la neoplasia metastática es obligatoria, ya que se requiere evaluar el tipo, grado y perfil inmunohistoquímico de la neoplasia que puede ser diferente al carcinoma mamario inicial.

A1

La biopsia de la neoplasia recurrente/metastática es recomendable siempre que sea posible, ya que se ha encontrado que pueden cambiar las características histológicas y de inmunohistoquímica entre el tumor primario y el recurrente (en el 21% de los casos puede cambiar el estatus de los receptores y/o el estatus de Her 2/neu). (8)

A1

La evaluación de los receptores de estrógenos y progesterona es necesaria ya que ello permite conocer si es factible utilizar en la paciente estudiada terapias endocrinas. Por otro lado es necesario evaluar la expresión del Her 2/Neu en virtud de que se puede emplear en este contexto terapias de tipo blanco molecular, como el trastuzumab.

A1

Uno de los grandes avances en el campo de la Oncología Médica es el tratamiento con terapias de tipo blanco molecular: para emplearlas es preciso evaluar, en la neoplasia, la expresión de determinados marcadores

moleculares, que si están sobre expresados, permitirán el empleo de las mismas. Es preciso, entonces, que el clínico tenga una adecuada comunicación con el patólogo, para evaluar en forma conjunta el tratamiento ideal de la paciente.

A1

Susceptibilidad genética y cáncer de mama: 70% de los carcinomas con alteraciones o mutaciones en el gen BRCA 1, y 40% de los carcinomas con alteraciones en el BRCA 2 no cuentan con una historia de cáncer familiar en primer o segundo grado. Sin embargo, en el cáncer de tipo hereditario, del 20% a 40% de los carcinomas muestran mutaciones del gen BRCA1 y 1 a 30% mutaciones en el gen BRCA 2.

A1

Los tumores mamarios que muestran alteraciones en los genes BRCA 1 o BRCA 2 son por lo general poco diferenciados, muestran ausencia de receptores de estrógenos y progesterona y Her 2 Neu. Así como también un alto índice de proliferación, ki 67.

A1

Los carcinomas con alteración en el gen BRCA 1, muestran una morfología basaloide y son menos frecuentes que los BRCA 2. Por otro lado, estos últimos, expresan citoqueratinas luminales y disminución de la sobreexpresión del Her 2 Neu. (9-11)

A1

La clasificación molecular de los carcinomas de glándula mamaria, presenta 4 categorías:

1. Basaloides (RE-, RP-, HER2 -, CK 5+, 5/6+, EGFR+, CD 117+, Vimentina +)
2. Her -2-neu +
3. Luminal A
4. Luminal B

A1

Los carcinomas basaloides representan el 10% al 20% de los carcinomas mamarios y el 25% de los tumores de alto grado. Son por lo general triple negativos, RE, RP y Her 2 Neu y expresan marcadores de células basales-mioepiteliales como CK 5, CK 5_6, CK 14 CK 17 y actina de músculo liso. (9-11)

A1

Los carcinomas de tipo basaloide son más frecuentes en mujeres afro-americanas y latinas, y cuentan con un mayor riesgo de metástasis a distancia, como cerebro y pulmón. Por

otro lado, cuentan con una pobre respuesta a la quimioterapia. (9-11)

A1

Positividad a Her2 Neu. La evaluación de la sobre expresión del Her 2 Neu puede evaluarse con métodos de inmunohistoquímica, o técnicas de amplificación genética como el FISH o el CISH. Se considera como positividad 3+++ a la tinción intensa que se observa en la membrana citoplásmica en el 30% de las células neoplásicas. Es importante señalar que CISH es un método que tiene menor costo que el FISH, y que los resultados obtenidos por ambas técnicas son similares (12)

A1

- ASCO/CAP Guía para evaluación del HER2
- Optimo algoritmo para el HER2 test
- Optimos requerimientos del FISH/IHC test CISH
- Optimo manejo del tejido
- Optimo procedimiento interno de validación
- Optimo procedimiento de control de calidad
- Optima evaluación external de calidad
- Optima acreditación del laboratorio

A1

La expresión de Her 2 se manifiesta en el 20% de los carcinomas mamarios, esto se traduce en mayor agresividad tumoral, menor sensibilidad a tamoxifen, susceptibilidad al trastuzumab y sensibilidad a antraciclinas y taxanos.

A1

Cuando se tiene la sospecha de recurrencia tumoral se debe tomar una biopsia para documentar la presencia de una neoplasia que puede mostrar características histopatológicas diferentes a las de la neoplasia inicial. Por otro lado, es preciso señalar que en algunos casos la lesión analizada puede corresponder sólo a cambios post tratamiento en los tejidos, como fibrosis.

A1

Adendum: Otros marcadores con posible influencia terapéutica:

- EGFR (HER1)
- Familia de los receptores tirosin quinasa
- Positivo en cáncer de mama basal/mioepitelial
- Posible respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa
- Susceptibilidad genética

RECOMENDACIONES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Los resultados falsos negativos en mastografía ocurren en un 25 a un 29% de los casos, sobre todo en mamas densas, lo cual ha llevado a desarrollar otras modalidades de imagen que ofrezcan mayor especificidad como es la resonancia magnética, que estará indicada para:

- Estadía de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila
- Valoración de márgenes después de la excisión de un tumor primario
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local
- Evaluar respuesta al tratamiento
- Búsqueda de tumor mamario oculto con metástasis axilares (primario desconocido)
- Valorar integridad de los implantes mamaros, particularmente en sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario
- Mama densa
- Tamizaje en paciente de alto riesgo. En estas pacientes con mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2) la RM contrastada ha demostrado ser más sensible aunada a la mastografía anualmente, ya que incrementa la expectativa de vida, debido a que detecta tumores más pequeños, aún cuando existe mayor número de falsas positivas y de biopsias (13-15)

A1

RECOMENDACIONES DE QUIMIOTERAPIA

Ante la sospecha de recurrencia se deben de realizar estudios de estadía de, que incluyan: laboratorio, TAC, MRI y gammagrama óseo para documentar el sitio de enfermedad. Existe otra herramienta diagnóstica útil en estas pacientes y es la tomografía por emisión de positrones (PET CT), la cual es una nueva modalidad de imagen, que combina medicina nuclear con tomografía computada, permitiendo simultáneamente un estudio funcional y morfológico, con la localización precisa de una lesión. Está indicado para la etapificación tumoral, valorar recurrencia, metástasis a distancia, evaluar respuesta a tratamientos médicos, así como en seguimiento para pacientes con cáncer. Su alto costo lo hace poco accesible para ser un estudio rutinario y su aplicación como método de detección, se encuentra en fase de investigación. (16,17)

A1

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas variables de acuerdo al sitio de la enfermedad y la agresividad de la misma, así como a la sensibilidad o resistencia a los tratamientos médicos. Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

- Paliación de los síntomas de la enfermedad
- Mantener una buena calidad de vida y estado funcional
- Prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global

Un oncólogo médico debe ser el responsable en determinar el tratamiento más adecuado para una paciente en particular. Dicha decisión será individual, con base a los siguientes factores:

- Receptores hormonales.
- Sobreexpresión del Her2 neu
- Agresividad de la enfermedad
- Intervalo libre de enfermedad
- Edad
- Estado funcional y enfermedades concomitantes
- Tipo de tratamiento adyuvante previo
- Sitio, número y volumen de las metástasis
- Tratamiento paliativo previo y respuesta al mismo

Todo paciente con enfermedad sistémica es candidata a manejo sistémico, si sus condiciones lo permiten.

Debido a la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico debemos separar a las pacientes en dos grandes grupos de riesgo con diferentes características, como se describe en la **Tabla 1**. Estos grupos orientan el tipo de tratamiento, en conjunto con otros elementos descritos más adelante. (16,18-21)

Las pacientes en quienes se recomienda iniciar con quimioterapia, son:

- Her2 +++ por inmunohistoquímica o Fish +
- Receptores hormonales negativos
- Tumores hormono-resistentes
- Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses
- Presencia de metástasis viscerales
- Síntomas que requieran una rápida respuesta paliativa

Para tomar una decisión apropiada de tratamiento, es indispensable tener la determinación de receptores hormonales y Her 2. En base a estos elementos, se identifican subgrupos de tratamiento y recomendaciones (**Tabla 2**). (6,18-21)

Tabla 1

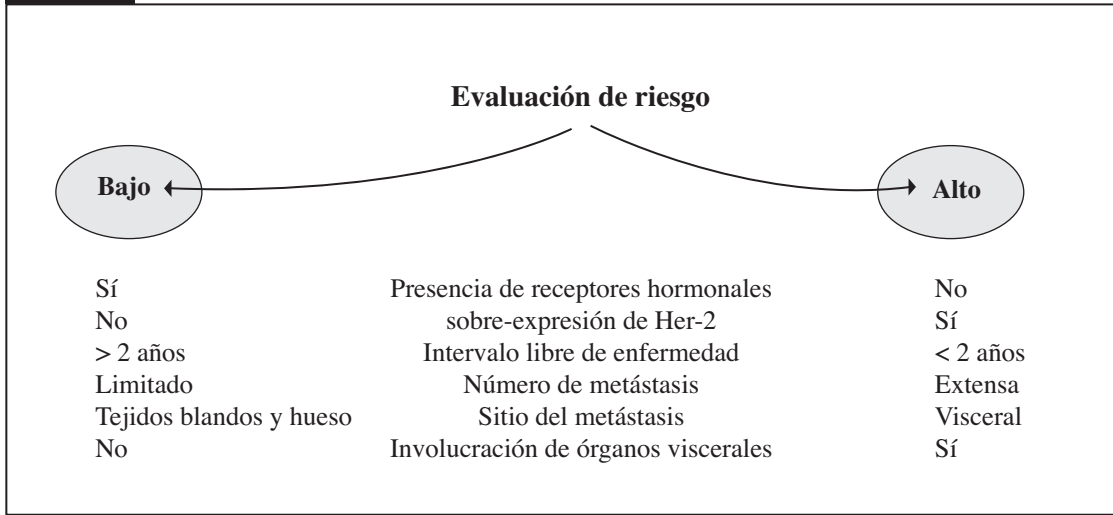


Tabla 2

	HER 2+	HER 2-
RH +	<i>Bajo riesgo:</i> Hormonoterapia <i>Alto riesgo:</i> Quimioterapia+trastuzumab Hormonoterapia+trastuzumab	<i>Bajo riesgo:</i> Hormonoterapia <i>Alto riesgo:</i> Quimioterapia
RH -	Quimioterapia+trastuzumab	Quimioterapia

* Grupo RH + HER 2 +: en casos de bajo riesgo es factible iniciar con tratamiento hormonal exclusivamente. **El uso de Trastuzumab y Lapatinib asociado a la hormonoterapia cuenta sólo con evidencia C2.**
 Modificada de GAMO 2008; 7 (Suppl 6): 1-35. (18)

Tabla 3

Tratamiento adyuvante previo	Ninguno o sin Antraciclinas	Con Antraciclinas	Con Antraciclinas más Taxanos*
1ª Línea	Basados en antraciclinas A1	Taxanos solos A1 Taxanos +/- Capecitabina A2 O Gemcitabina A2 Nab-Paclitaxel B2 Paclitaxel + Bevacizumab B2	Capecitabina + Ixabepilona A2 Capecitabina C2 Vinorelbina C2 Gemcitabina C2
2ª Línea	Taxanos +/- Capecitabina B2 O Gemcitabina B2 Nab-Paclitaxel B2 Paclitaxel + Bevacizumab B2	Capecitabina + Ixabepilona A2 Capecitabina C2 Vinorelbina C2 Gemcitabina C2	Dependiendo del esquema usado previamente: Ixabepilona C2 Capecitabina C2 Vinorelbina C2 Gemcitabina C2

Dependiendo de los fármacos utilizados en primera o segunda línea.
 Modificada de GAMO 2008; 7(Suppl 6):1-35. (18)

La elección del esquema de primera línea, dependerá del eventual tratamiento adyuvante previo utilizado, sugiriendo el manejo que se muestra en la **Tabla 3**, con base en publicaciones que han demostrado mayor supervivencia libre de progresión global y mejoría en la calidad de vida, que son las metas fundamentales del tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Los esquemas de quimioterapia recomendados son los siguientes:

Agentes únicos:

Antraciclenos (22-24)

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Doxorubicina liposomal pegilada

Taxanos (25-32)

- Paclitaxel
- Docetaxel
- nab-Paclitaxel

Antimetabolitos (24,33-37)

- Capecitabina
- Gemcitabina

Otros agentes antimicrotúbulo (24,32,36,37)

- Vinorelbina

Otros agentes únicos (24,38)

- Ciclofosfamida
- Mitoxantrona
- Cisplatino
- Etopósido
- Vinblastina
- 5-Fluorouracilo
- Ixabepilona

Agentes usados en combinación con bevacizumab B2

- Paclitaxel

Esquemas combinados (24)

- CAF/FAC (5-Fluorouracilo/Doxorubicina/Ciclofosfamida) **A1**
- FEC (5-Fluorouracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida) **A1**
- AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida) **A1**
- EC (Epirubicina/Ciclofosfamida) **A1**
- AT (Doxorubicina/Docetaxel, Doxorubicina/Paclitaxel) **A1**

- CMF (Ciclofosfamida/Metrotexate/5-Fluorouracilo) **B2**
- Docetaxel/Capecitabina **B2**
- GT (Gemcitabina/Paclitaxel) **B2**

Otras combinaciones (39)

- Ixabepilona/Capecitabina **A2**

Esquemas recomendados en primera línea en enfermedad Her2/neu positivo

Trastuzumab combinado con: (24,40)

- Paclitaxel **A1**
- Paclitaxel + Carboplatino **C2**
- Docetaxel **B1**
- Vinorelbine **B1**
- Capecitabina **C1**

Esquemas recomendados en primera línea en enfermedad Her2neu positiva que ya recibieron trastuzumab

- Lapatinib + Capecitabina **B1** (41)
- Trastuzumab + otros agentes en primera línea
- Trastuzumab + capecitabina **B2**
- Trastuzumab+ Lapatinib (sin terapia citotóxica) **C2**

Las recomendaciones anteriores se desarrollaron en base a la calidad y grado de recomendación de los estudios que sustentan las indicaciones de los tratamientos. Sin embargo están sujetas a la disponibilidad de los fármacos a nivel nacional, a la capacidad económica y a la preferencia del paciente y del oncólogo médico responsable del tratamiento. (18,42)

RECOMENDACIONES DE TERCERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA

Indicaciones de hormonoterapia

Pacientes con receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona positiva) sin tratamiento previo.

Postmenopáusicas

- Inhibidores de aromatasa: Letrozol, Anastrozol, Exemestane **A1**
- Antiestrógenos: Tamoxifeno **A1**
- Considerar uso de antiestrógeno puro: Fulvestran **B1**

Premenopáusicas

- Antiestrógenos: Tamoxifen **A1**
- Ablación ovárica (quirúrgica o análogos de la hormona liberadora de GC), en caso de menopausia inducida considerar inhibidor de aromatasa. **B1**
- Considerar uso de antiestrógeno puro: Fulvestran. **B1**

Pacientes con receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona positivo) con tratamiento previo.

Postmenopáusicas

- Inhibidores de aromataza **A1**
- Tamoxifen en pacientes con antecedente de > 1 año del tratamiento hormonal previo. **A1**

Premenopáusicas

- Ablación ovárica o supresión asociado a inhibidor de aromataza. **B1**
- Pacientes con metástasis en tejidos blandos y/o hueso
- Pacientes con enfermedad visceral de lenta evolución.

Hormonoterapia

Se encuentran bajo evaluación en el tratamiento de hormonoterapia medicamentos como es el caso de Fulvestran o bien estrategias de terapia secuencial.

Quimioterapia de tercera línea (39,42-46)

El tratamiento en tercera línea en aquellas pacientes que han sido tratados con esquemas a base de antraciclinas y taxanos representa un reto importante para el oncólogo médico ya que esta población de pacientes va en aumento.

Se deberá buscar nuevas estrategias de tratamiento con objetivos:

- Reducir la carga tumoral
- Mejorar los síntomas
- Mejorar la supervivencia
- Mejorar la calidad de vida brindando menos toxicidad.

Se recomienda dentro de los esquemas aprobados ya sea como monoterapia o como esquemas de combinación:

- Antimetabolitos : Gemcitabine, Capecitabine **B1**
- El uso de gemcitabine ha mostrado mejores respuestas en terapia combinada con taxanos. En tercera línea, su uso como agente único puede ofrecer beneficios mínimos
- Capecitabine ha mostrado beneficio con respuesta global del 20 % en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, por lo que su uso como agente único y/o en combinación es recomendado.
- Cisplatino: En pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos ha mostrado respuesta global de menos del 20 por ciento **B1**
- Inhibidor de microtubulos: Vinorelbine. Su uso ha mostrado respuesta global del 20% en monoterapia **B1**
- Otros como monoterapia: Ixabepilone **B2**
- Ixabepilone ha mostrado ser un agente activo en aquellas

pacientes que han sido resistentes a antraciclinas y taxanos con baja susceptibilidad a múltiples mecanismos de resistencia a drogas. En esquema de combinación con capecitabine ha mostrado respuesta global del 35%

- En caso de no haber recibido anticuerpos monoclonales, se puede considerar el agregar este tratamiento a la quimioterapia.
- La tercera línea puede estar justificada en pacientes con un buen estado funcional y respuesta a quimioterapia previa. Asimismo, la duración del tratamiento no está aún bien determinada y dependerá del beneficio clínico.

PAPEL DE LA CIRUGIA EN EL CANCER DE MAMA METASTASICO

Cirugía del tumor primario. Hay evidencia reciente en estudios retrospectivos de que la extirpación amplia del tumor primario, con márgenes libres, en etapas IV, disminuye significativamente el riesgo de muerte en 37% a 3 años, por lo que algunos autores recomiendan efectuar esta cirugía. Sin embargo, habrá que esperar a que se tengan los resultados de estudios prospectivos ya iniciados y que contestarán las interrogantes de cuáles subgrupos son los mayormente beneficiados, acorde a (42,47-54): **B2**

- Sitio y número de metástasis
- Tipo de cirugía en relación a márgenes
- Uso de radioterapia
- Tipo de quimioterapia y agentes biológicos utilizados
- Volumen tumoral total
- Momento de la cirugía

Esta decisión deberá tomarse de común acuerdo entre el oncólogo médico, quirúrgico y radio oncólogo, para decidir el momento oportuno de efectuar este procedimiento.

Cirugía en metástasis. En los casos infrecuentes en que la enfermedad metastásica de la mama se limite a un único órgano como el hígado y pulmón y ésta sea resecable, se debe considerar la cirugía como una herramienta citorreductora en el tratamiento multidisciplinario, conjuntamente con la quimioterapia. Los casos ideales serían:

- Estado funcional adecuado (ECOG 0-1)
- Metástasis macroscópicamente factibles de resección completa
- Intervalo libre de enfermedad mayor a 36 meses
- Metástasis sin afección a estructuras vasculares mayores
- Tumores hormonodependientes

En estos casos se ha reportado supervivencias a cinco años de 21 a 61%, en metástasis hepáticas y de 31 a 80% en

pulmonares, sin embargo son series con número reducido de casos y grupos heterogéneos. (55)

C2

En el caso de que las metástasis óseas de cáncer de mama se hayan vuelto resistentes a los tratamientos sistémico y radiante o haya un riesgo cierto e inminente de deterioro de la calidad de vida de la paciente, es usual acudir a la cirugía por fracturas o estabilizaciones óseas para evitar compresiones medulares, radiculares o nerviosas. En efecto, más que extirpar la enfermedad metastásica, se trata de estabilizar el hueso afectado.

C1

En metástasis cerebrales sólo se ha demostrado cierto beneficio en la resección quirúrgica de metástasis únicas y periféricas, factibles de resección completa, en pacientes con estado funcional adecuado y siempre dentro del contexto del tratamiento multidisciplinario con quimio y radioterapia. (56)

C2

RECOMENDACIONES DE RADIOTERAPIA Y CUIDADOS PALIATIVOS

La radioterapia en cáncer de mama está indicada con fin paliativo, para problemas locorreionales como son la hemorragia, la ulceración, el dolor, las cutánides, la compresión del plexo braquial como para metástasis a distancia. (57)

A1

Simulación y planeación de Radioterapia. Es necesario hacer una simulación y planeación (sólo se puede omitir si se van a usar electrones). La dosis debe administrarse al volumen seleccionado y cumpliendo con lo que recomienda el ICRU 62, (International Committee of Radiation Units), evitando la irradiación de los tejidos sanos.

Debe hacerse una valoración completa del estado funcional así como del estado neurológico en los casos de metástasis cerebrales y o medulares. Esto ayudará a seleccionar el esquema que brinde los mejores resultados en el tiempo más corto. Tenemos que recordar que una premisa en radiación paliativa es hacer todo lo posible por evitar morbilidad que se suma a la carga sintomática que ya el paciente tiene, mejorando con ello la calidad de vida. Esto es, preferir esquemas de dosis altas en tiempos cortos (hipofraccionamiento).

A1

Tratamiento de metástasis cerebrales. Las modalidades de tratamiento recomendadas son:

- Previamente se recomienda utilizar esteroides en caso de edema cerebral sintomático.
- Para la radioterapia holocraneal, el esquema más recomendado es 30 Gy en 10 sesiones, ya que tiene una buena tolerancia, poco morbilidad asociada y es muy eficaz. Hay otros esquemas que se han comparado a este, como son 20 Gy en 5 sesiones; 18 Gy en 3 sesiones, una cada tercer día; Dosis única de 8 Gy; Otros de mayor duración como son 45 Gy en 25 sesiones, etc. Los esquemas de mayor dosis por sesión, tienen menor tolerancia debido a que inducen mayor edema cerebral y por otro lado, no se recomiendan los esquemas de mayor prostración, debido a que se consume una gran parte de la vida restante a los pacientes.

A1

Radiocirugía. Si se cuenta con esta alternativa, las indicaciones son: Metástasis única de hasta 3.5 cm; lesiones múltiples (máximo 3), ninguna mayor a 3 cms. En los casos tratados de primera intención, se recomienda que se acompañe de radioterapia holocraneal. Es una dosis única que va de 12 a 15 Gy.

A1

Para aquellos casos de lesión única, no enfermedad extracraneal, primario controlado y un intervalo libre de enfermedad prolongado (mayor a 2 años) y que fueron sometidos a cirugía con resección completa, también se recomienda la radioterapia postoperatoria. En estos casos, se usa técnica holocraneal y la dosis es de 45 a 50 Gy en 25 sesiones. (58-63)

C2

Tratamiento de compresión medular. Se recomienda una evaluación multidisciplinaria que incluya la valoración por el Neurocirujano, el ortopedista y el radiooncólogo. La cirugía inicial se considera para descompresión inmediata y estabilización de la columna. La radioterapia se administra posteriormente y la dosis utilizada es 30 Gy en 10 sesiones. Es necesaria la administración de esteroides. (64-68)

A1

Tratamiento de metástasis óseas. Actualmente, el esquema recomendado en metástasis única es de una sola sesión de 8 Gy cuando el síntoma principal es el dolor y no hay riesgo de fractura, particularmente para metástasis en huesos largos.

En casos con riesgo de fractura o metástasis vertebrales, se recomienda una proyección más larga. En casos donde se presente fractura de huesos largos, especialmente en huesos que sostienen peso, antes de que el paciente reciba tratamiento con radiaciones, deberá de reducirse y fijarse la fractura.

Además del tratamiento de radioterapia y del tratamiento sistémico como parte del manejo del paciente con metástasis óseas se deberán incluir los bifosfonatos. (69-73)

A1

¿Cómo tratar a las metástasis ganglionares? Se incluyen las cervicales, mediastinales, axilares, retroperitoneales. El esquema más utilizado es de 30 Gy en 10 fracciones. En caso de conglomerados voluminosos (mayores a 5 cm), se administran dosis de 50 Gy ó más en fraccionamiento convencional.

C2

Tratamiento de las metástasis retinianas. Es suficiente un campo lateral protegiendo cámara anterior y cristalino, se administran 30 Gy en 10 sesiones. Es el mismo tratamiento recomendado para metástasis retrooculares.

B1

Tratamiento de metástasis a tejidos blandos (incluye subcutáneas). Si se cuenta con electrones, deben de emplearse. Se administran 2,5-3 Gy sesión a dosis total equivalente a 45 Gy, con fraccionamiento estándar. En caso de no contar con electrones pueden utilizarse fotones con fraccionamiento y dosis similares.

A1

Radioterapia al tumor primario en caso de enfermedad metastática. Las guías de tratamiento deben ser similares a las utilizadas en ausencia de enfermedad metastática. El tumor primario siempre debe ser tratado.

A1

Diagnóstico de enfermedad recurrente. Ante la sospecha de recurrencia se deben de realizar estudios de diagnóstico que pueden incluir: estudios de laboratorio, TAC, MRI y medicina nuclear, para documentar el sitio y extensión de enfermedad. (20)

A1

Tratamiento de enfermedad ósea y/o hipercalcemia. En el caso de recurrencia ósea y/o hipercalcemia, se deben incluir bifosfonatos al tratamiento. (73,74)

A1

Seguridad de bisfosfonatos. Para prevenir el desarrollo de osteonecrosis de mandíbula, se requiere valoración dental previa al inicio de bisfosfonatos y cada 6 meses. (75)

A1

Duración del tratamiento con bisfosfonatos. La prolongación del tratamiento con bisfosfonatos más allá de 24 meses es segura y mantiene eficacia. (76)

B1

RECOMENDACIONES PARA CUIDADOS PALIATIVOS EN CANCER DE MAMA METASTASICO

Cualquier síntoma en el paciente terminal puede tener un tratamiento eficaz.

B1

En el contexto de paliación estará contemplado el control de síntomas sistémicos: dolor óseo generalizado, disnea, náusea, anorexia-Caquexia-Astenia. El manejo paliativo debe ser considerado fundamental en el cuidado del paciente con cáncer avanzado.

B1

Los síntomas focales también serán contemplados para su control con terapia local: metástasis a SNC, compresión de Médula espinal, fracturas patológicas, dolor óseo focalizado

A1

La evaluación del paciente paliativo debe sistematizarse, evaluando rutinariamente la evolución de los síntomas (Escala: Karnofsky PPS, Mini Mental State, ESAS, **Tablas 4-7**).

B1

El control del dolor oncológico debe regirse por los principios la OMS: (Escalera Analgésica, **Figura 1**). Para dolor leve iniciar con AINE y adyuvantes. Para dolor moderado, opioides menores y adyuvantes. Y en dolor severo, opioides mayores y adyuvantes).

A1

La morfina es el estándar de oro para la OMS, en el manejo del dolor y la disnea en el paciente con cáncer avanzado.

A1

La rotación opioide está reconocida como una alternativa cuando no es tolerado o deja de ser eficaz el opioide inicial. La rotación implica conocer las tablas de equivalencia opioide (**Tabla 8**).

A1

Tabla 4

Escala de Karnofsky		
Capaz de desarrollar actividad normal y trabajar. No requiere cuidado especial.	100	Normal, sin evidencia de enfermedad.
	90	Actividad normal, signos menores de enfermedad.
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar, capaz de vivir en casa y cuidar de sí mismo. Necesidad de ayuda variable	70	Cuida de sí mismo. Incapaz de actividad normal o trabajar.
	60	Requiere asistencia ocasional, pero cubre sus necesidades.
	50	Requiere considerable asistencia y cuidados médicos.
Incapaz de cuidarse a sí mismo. Requiere cuidados equivalentes a los institucionales. La enfermedad progresa rápidamente	40	Incapacitado, requiere cuidado especial.
	30	Severamente incapacitado
	20	Muy enfermo.
	10	Moribundo.
	0	Muerto.

Karnofsky DA *et al.*
Cancer 1948; 1 (4): 634

Tabla 5

Palliative Performance Scale (PPS)					
%	Deambulaci3n	Actividad y Evidencia de enfermedad	Autocuidado	Ingesta	Nivel de conciencia
100	Completa	Actividad normal	Completo	Normal	Normal
90		Alguna evidencia de enfermedad		Normal	
80		Evidencia de Enf. c/esfuerzo		Reducida	
70	Reducida	Incapaz de trabajar	Completo Con ayuda	Reducida	Normal o Confusi3n
60		Incapaz de tener hobbies			
50	Principalmente Cama/sill3n	Incapaz de ning3n trabajo	Mucha ayuda	Reducida	Normal o confusi3n
40		Enfermedad extensa			
30	En cama	Igual que arriba	Cuidado total	Min3ma	Normal o confusi3n
20	En cama	Igual que arriba	Cuidado total	Cuidados de boca	Coma o somnia
10					
0	Muerte	---	---	---	---

Anferson F *et al.*
J Palliat Care 12:1//1996; 5-11

Tabla 6

Independencia y Actividades de la Vida Diaria (Índice de Katz)

Actividad	A	B	C
Bañarse	Sin ayuda	Ayuda para lavar una parte	Ayuda para lavar más de una parte
Vestirse	Sin ayuda	Ayuda con los zapatos	---
Defecación y micción	Sin ayuda	Ayuda para llegar al baño	No va al baño
Locomoción	Sin ayuda	Necesita ayuda	No sale de la cama
Continencia	Continente	Incontinencia ocasional	Necesita supervisión, sonda o es incontinente
Alimentación	Sin ayuda	Ayuda para cortar o untar	Más ayuda o se alimenta por SNG o IV

Katz S *et al.*
JAMA 1986; 185-94

Tabla 7

**Prevalencia Sintomática
Edmonton System Assessment Scale (ESAS)**

Síntoma
Dolor
Náusea
Fatiga (astenia)
Disnea
Ansiedad
Anorexia
Depresión
Prob. De sueño
Prob. Boca
Malestar general

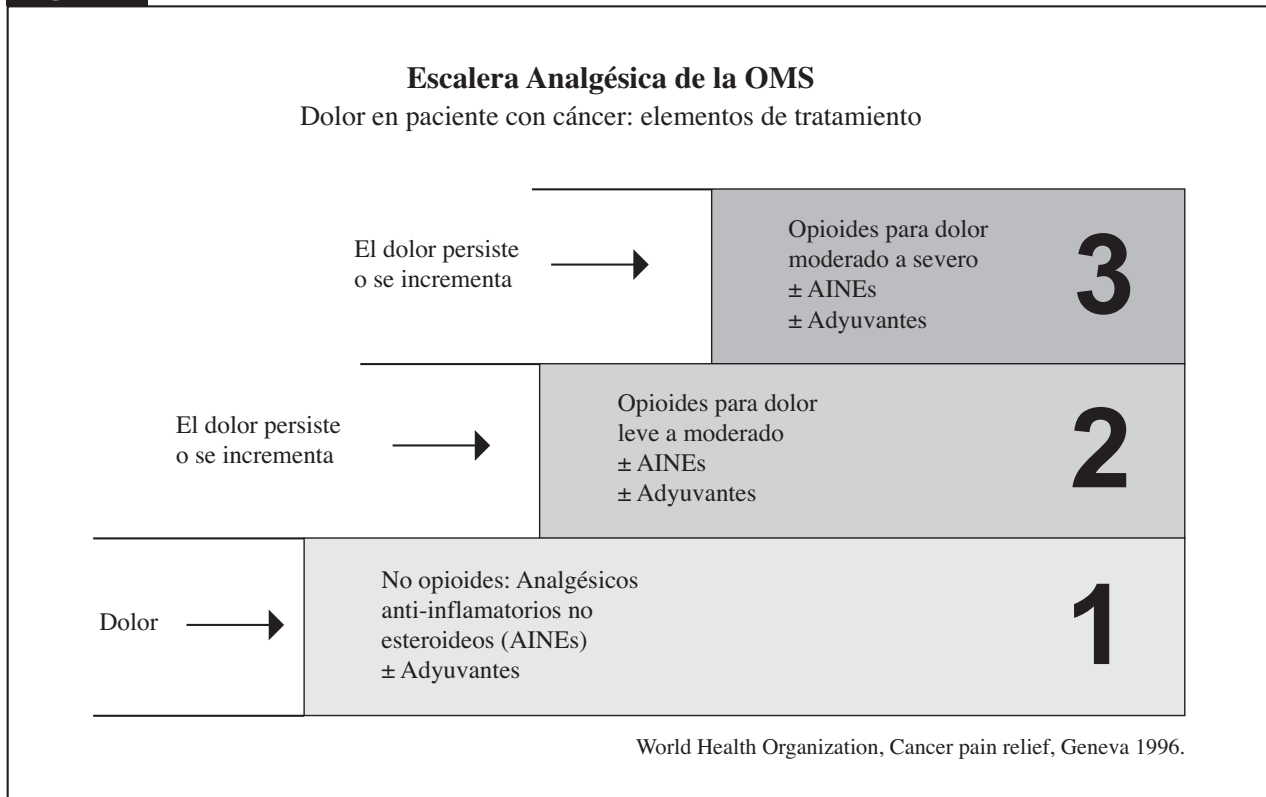
Mod. Elsayem A, Swint K, Fisch M. Palliative Care Inpatient Service in Comprehensive Cancer Center
J Clin Oncol 22 (10) 20082014, 2004

Tabla 8

Dosis equivalente de Opioides			
Opiode	Potencial Oral	Potencia Parenteral	Duración (hrs.)
Morfina/prolongada	1	2 (sc) y 3 (iv)	12
Morfina/inmediata	1	2 (sc) y 3 (iv)	4
Codeína	1/12	---	4-6
Dextropropoxifeno	1/15	---	6-8
Tramadol	1/4	1/10	4-6
Meperidina	---	1/8	3
Buprenofina	40-60 (sl)	30-40	6-8
Fentanyl	---	68	0.5-1
Metadona	1-20	---	4-24
Nalbufina	---	1	6-8

Modificado de Twycross R. Pain Relief in Advanced Cancer. Oxford Uk, 2001.

Figura 1



La dosificación de la morfina depende la vía de administración, siendo la oral, la primera elección siempre que sea posible, en caso de utilizar rutas alternas como la IV (equivale al 30% de la dosis oral).

A1

Se utilizan dosis de rescate para el control del dolor episódico (dosis adicional para dolor descontrolado), esta dosis no deberá exceder el 100% de la dosis basal diaria.

A1

Existen presentaciones farmacéuticas de liberación prolongada que facilitan el cumplimiento terapéutico.

A1

El empleo de adyuvantes puede potenciar el efecto analgésico de los opioides (AINE, esteroides, bifosfonatos).

A1

Se debe prever el control de los efectos colaterales de la terapia opioide empleando agentes profilácticos (laxantes y antieméticos).

A1

La combinación de opioides es factible, sin embargo no se debe combinar un agonista antagonista (Ej. nalbufina), con un agonista completo (ej. morfina, metadona), porque el efecto se revertiría.

A1

Alimentación. Limitarse a lo que el paciente puede comer, evitar alimentación forzada, la alimentación parenteral se considera proscrita, y la enteral únicamente en casos seleccionados.

A1

De acuerdo con la sobrevida calculada del paciente, si ésta es mayor de una semana considerar hidratación (oral o por vías alternas – hipodermocclisis).

B1

Además del cuidado clínico durante la enfermedad, brindar apoyo espiritual psicosocial al paciente, y durante el duelo a la familia.

A1

Manejo de la información. El paciente tiene derecho a recibir la información de su enfermedad. Investigar qué sabe y cuánto quiere saber.

A1

Contar con protocolos de manejo de urgencias paliativas: hemorragia masiva con compromiso vital inmediato, sofocación, obstrucción aguda e irreversible de la vía aérea superior, status epilepticus, agitación terminal, delirium hiperactivo, cualquier síntoma refractario.

A1

Considerar el concepto de sedación terminal como una alternativa en casos refractarios.

A1

Proporcionar cuidados de agonía en el paciente moribundo.

A1

REFERENCIAS

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2005 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2009.
2. Smith, Smith, Hurria, Hortobagyi and Buchholz. Future of Cancer Incidence in the United States: burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin Oncol* 27, 2009.
3. Council Recommendation. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening *First Report*. Official Journal of the European Union.
4. Aguayo-Alckaraz G, Jimenez-Perez LM, Celis-de, Canales-Munoz JL. Mortalidad por cáncer de mama. Tendencia y distribución geográfica, 1981-2001. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008 Jul-Aug;46(4):367-74.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 2007;18: 1133–1144.
6. Nadji M. ER Phenotype in Breast Cancer Remain Stable in Recurrence and Metastases. *USCAP* 2006.
7. Nadji M, Gómez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005, 123(1):21-27.
8. McFarlane R, Speers C, Masoudi H, et al. Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series. *Proceedings of ASCO* 2008;26(Suppl):Abstr 1000.
9. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-2581.
10. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, et al. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 419-43.
11. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, et al. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Modern Pathology* 2006; 19: 1506- 1511.
12. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004;291(16):1972-1977.
13. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM et al. **Breast Cancer** Screening in *BRCA1* Mutation Carriers: Effectiveness of MR Imaging-Markov Monte Carlo Decision Analysis. *Radiology* 2008;246:763-771.
14. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast Cancer Screening in Women with familial or Genetic Predisposition. *N Eng J Med* 2004; 351(5):427-437.

15. Morris EA. Diagnostic breast MRI imaging: Current status and Future directions. *Radiol Clin of North Am* 2007; 45:863-880.
16. Margolis DJ, Hoffman JM, Herfkens RJ et al. Molecular Imaging Techniques in Body Imaging. *Radiology* 2007;245:333-356.
17. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and Breast Cancer Imaging. *RadioGraphics* 2007; 27:S215-S229.
18. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. *GAMO* 2008;7(Suppl 6):1-35.
19. Pestalozzi B, Castiglione M. On Behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2): ii7-ii10.
20. Katajal V and Castiglione M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO, Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii11-13.
21. Verma S, Clemons M. First-Line Treatment Options for Patients with HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer: The Impact of Modern Adjuvant Chemotherapy. *The Oncologist* 2007;12:785-797.
22. Keller AM, Mennel RG, Georgoulis VA, et al. Randomized Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Vinorelbine or Mitomycin C Plus Vinblastine in Women With Taxane-Refractory Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3893-3901.
23. Al-Batran SE, Bischoff J, von Minckwitz G, et al. The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. *British Journal of Cancer* (2006) 94, 1615 – 1620.
24. Burstein HJ, Harris JR and Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. En: DeVita VT. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2008:1606-1654.
25. Montero A, Fossella F, Hortobagyi G, et al. Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol* 2005; 6: 229-39.
26. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5542-5551.
27. Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer: A Review of Clinical Experience. *The Oncologist* 2004 9(Suppl 2): 24-32.
28. Bonneterre J, Roche H, Monnier A, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *British Journal of Cancer* 2002; 87, 1210 – 1215.
29. Shaughnessy JO, Miles D, Vukelia 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* 2002; 20:2812-2823.
30. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7794-7803.
31. Marti JL, Bueso P, Mayordomo JI, et al. Combination chemotherapy with docetaxel plus vinorelbine in metastatic breast cancer patients with prior exposure to anthracyclines. *Annals of Oncology* 2001; 12: 1061-1065, 2001.
32. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26:3950-3957.
33. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:792-799.
34. Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1227-1233, 2003.
35. Gelmon K, Chan A, Harbeck N. The Role of Capecitabine in First-Line Treatment for Patients with Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 2006;11(suppl 1):42-51.
36. Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 219-25.
37. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, Delord JP, Cesne AL, Spielmann M. Weekly Vinorelbine Is an Effective Palliative Regimen after Failure with Anthracyclines and Taxanes in Metastatic Breast Carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-72.
38. Perez EA, Lerzo G, Pivrot X, et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25:3407-3414.
39. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-5217.
40. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody Against HER 2 For Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER 2. *N Engl J Med*, 344(11):783-792, 2001.
41. Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, Johnson J, Ko Ch, Sridhara R, Justice R, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Lapatinib in Combination with Capecitabine for Previously Treated Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER-2. *The Oncologist* 2008;13:1114-1119.
42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. v.1 2009.
43. Dent S, Messersmith H, Trudeau M et al. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systemic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108 (3): 319-31.
44. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493.
45. Max Mano. Vinorelbine in the management of breast cancer: New perspectives, revived role in the area of targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32:106-118.
46. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treat Rev* 2004;30(1):53-81.
47. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-6.
48. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-9.
49. Babiera GV, Rao R, Feng L et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
50. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg oncol* 2007;14:2187-94.
51. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG & Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.

52. Morrow M, Goldstein LJ. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2694-6.
53. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary in patients with metastatic breast cancer *Ann Surg* 2008; 247: 739-40.
54. Rao R, Feng L, Kuerer HM. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1696-702
55. Duran HM, Bellón JM. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp* 2007; 82: 3-10.
56. Eftimov T, Petkov A, Stoev I, Ivanov I. Neurosurgical treatment of patients with parenchymal brain metastases from breast carcinoma. *Khirurgiia (Sofia)* 2005; 3: 8-11.
57. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. Implication for management. *Eur J Cancer* 2000, 36: 476-482.
58. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.
59. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA* 1998;280;1485-9.
60. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single brain metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-6.
61. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.
62. Barker FG, Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surg Clin N Am* 2005;85:329-345.
63. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS. Clinical practice guideline on the optima radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer* 2005;5:34.
64. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005, 20:2028-37.
65. Lee K, Tsou I, Wong S, et al. Metastatic spinal cord compression as an oncology emergency: getting our act together. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):377-81.
66. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1506-9.
67. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Rudat V, Karstens JH, Dunst J, Schild SE. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007;25(1):50-6.
68. Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE, Dunst J. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):256-63.
69. Schocker JD, Brady LW. Radiation therapy for bone metastasis. *Clin Orthop* 169:38-43, 1982.
70. Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer Surv* 7:69-86, 1988.
71. Moller T: Skeletal metastases. *Acta Oncol* 1996;35(Suppl7):125-136
72. Townsend PW, Smalley SR, Cozard SC, et al. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31; 43-49.
73. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4.
74. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
75. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Dimopoulos. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005;24:8580-73.
76. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi GH et al. Safety and Efficacy of Bisphosphonates Beyond 24 Months in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:3434-3437.