



Guía GEICAM
de Práctica Clínica

GEIcam
| investigación en
cáncer de mama |

GUÍA COMPLETA 2015

Para el Diagnóstico y Tratamiento
del **Cáncer de Mama**
Metastásico

© Copyright 2015
GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)
Avda. de los Pirineos, 7
Oficina 1 – 14
San Sebastián de los Reyes
28703 Madrid

Diseño y maquetación: Comuniland S.L.
Edición: Comuniland S.L.

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito del titular del Copyright.

GUÍA COMPLETA 2015

Para el Diagnóstico y Tratamiento
del **Cáncer de Mama
Metastásico**

Índice

Presentación	4
Alcance y objetivos.....	7
Autoría y colaboraciones	8
Preguntas clínicas a responder	10
Metodología	13
Preguntas clínicas	16
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Epidemiología.....	17
1.2. Objetivos en cáncer de mama metastásico (relevancia de los desenlaces de interés)	22
2. DIAGNÓSTICO.....	26
2.1. Anatomía patológica	26
2.2. Estudio de extensión	33
2.2.1. Diagnóstico por imagen.....	33
2.2.2. Factores pronósticos y marcadores biológicos.....	41
3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA	47
3.1. Tratamiento sistémico.....	52
3.1.1. Tratamiento hormonal en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.....	52
3.1.2. Tratamiento de pacientes HER2 negativas.....	110
3.1.3. Tratamiento de pacientes HER2 positivas.....	211
3.1.4. Otros tratamientos biológicos	226
3.2. Tratamiento de localizaciones específicas	236
3.2.1. Metástasis óseas	236
3.2.2. Metástasis en el sistema nervioso central.....	255
3.2.3. Tratamiento del tumor primario.....	275
3.2.4. Enfermedad oligometastásica	282
3.3. Otras situaciones.....	288
4. SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	290

Presentación

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres de todo el mundo. Las últimas estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (AIRC) hacen referencia al año 2012 (Ferlay 2013) y muestran que cada año se diagnostican 1,68 millones de casos nuevos en la población femenina mundial. En España se diagnostican cada año unos 26.000 casos nuevos (Sánchez 2010). La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama es alta y sigue una evolución ascendente en el tiempo. Los últimos datos disponibles en nuestro país muestran una supervivencia a 5 años algo superior al 80% (Howlander 2011, Malvezzi 2013). A pesar de estas cifras esperanzadoras, el cáncer de mama continúa siendo un objetivo de salud muy relevante, ya que en 2006 se produjeron casi 6.000 muertes y las estimaciones indican que en 2013 se han producido más de 6.600 fallecimientos por cáncer de mama (Sánchez 2010, Malvezzi 2013).

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad que clínicamente presenta manifestaciones muy variables. Las pacientes con cáncer de mama en las que se detecta la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico constituyen un 5 o 6%, y el 30% de las mujeres diagnosticadas en un estadio precoz de la enfermedad experimentarán una recurrencia de la misma con metástasis a distancia (EBCTCG 2005, Puig Vives 2013). La supervivencia estimada a los 5 años en EEUU es del 23% (Altekruse 2010, ASCO 2011).

La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta debido a que muchas mujeres conviven con la patología durante varios años. Sin embargo, existe una importante carencia de datos precisos sobre la prevalencia en casi todos los países, ya que la mayoría de los registros de cáncer no recogen datos sobre las recaídas (ESMO 2012).

En nuestro entorno, los datos más representativos sobre mujeres con cáncer de mama metastásico proceden del estudio El Álamo, promovido por el grupo GEICAM. El Álamo III recoge datos de 10.675 pacientes diagnosticados de cáncer de mama en España entre los años 1998 y 2001 (GEICAM 2014).

La mediana de edad de las pacientes diagnosticadas de metastásicas de inicio es de 65 años, y en su mayoría son postmenopáusicas (79%), mientras que las pacientes con estadio precoz al diagnóstico y posterior recaída a distancia de la enfermedad son más jóvenes, con una mediana de edad de 56 años, aunque siguen siendo también en su mayoría postmenopáusicas (64%). La mediana de supervivencia global de estas mujeres es de 2,8 años para las diagnosticadas de inicio, y de 2,3 años para las que han recaído posteriormente.

En cuanto a la práctica asistencial, se hace cada vez más compleja por múltiples factores, entre los que el incremento exponencial de información científica es uno de los más relevantes.

Abordar la mejora de la calidad en la práctica clínica requiere la actualización permanente de los profesionales y poner a disposición de los mismos las herramientas adecuadas que faciliten el desempeño de sus funciones y la toma de decisiones.

En este sentido, las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica” (Manual Metodológico GPC 2007).

Existen varias GPC internacionales y nacionales sobre cáncer de mama, como las de la organización *National Comprehensive Cancer Network*, ‘*Clinical Practice Guidelines Breast Cancer*’; la guía de ESMO, ‘*Clinical Practice Guidelines on Breast Cancer*’, y la ‘Oncoguía de Mama’. Por el contrario, apenas hay guías de práctica clínica sobre cáncer de mama metastásico.

El objetivo de esta Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico es servir de instrumento para la mejora del manejo clínico de las mujeres con cáncer de mama metastásico, que en nuestro país habitualmente se decide en atención especializada por los especialistas en Oncología Médica, además de facilitar información relevante sobre esta materia para otros profesionales sanitarios que atienden mujeres con esta enfermedad, las pacientes y sus familiares.

Esta Guía es el resultado del trabajo de un amplio grupo de profesionales que conforman el Grupo de Trabajo de Enfermedad Metastásica del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama. La Guía ha sido elaborada siguiendo las directrices metodológicas GRADE, contempladas en el Manual Metodológico de Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS), de la Agencia de Calidad del SNS (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Manual Metodológico GPC 2007) y se ha contado con la colaboración metodológica del Centro Cochrane Iberoamericano para su desarrollo. Este grupo de catorce expertos seleccionó 40 preguntas clínicas y realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta finales de 2014 para responderlas. La revisión de la literatura se ha focalizado en el análisis de las principales revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos y se ha evaluado la calidad de estos estudios siguiendo unos estándares descritos más adelante en este documento. Además, se ha incorporado el punto de vista de revisores externos e independientes para dar una visión multidisciplinar a la misma.

Así mismo, agradecemos muy sinceramente la contribución de los laboratorios AstraZeneca Farmacéutica Spain SA, Celgene SLU, Novartis Farmacéutica SA y Roche Farma SA por su apoyo económico para la realización de la misma. Pese al apoyo económico que ha facilitado el desarrollo de este proyecto, los laboratorios mencionados no han participado en ningún momento en la definición del alcance de la Guía, la revisión de la literatura y la redacción de las recomendaciones. El Grupo de Trabajo ha desarrollado su labor con inde-

pendencia en todo el proceso, y sus componentes han declarado sus conflictos de interés, que se exponen en el Anexo I de la Guía.

Por último, esperamos que con esta Guía se resuelvan muchas de las preguntas que plantea la asistencia a la paciente con cáncer de mama metastásico. En el presente documento quedan reflejadas las respuestas a las citadas preguntas a través de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y con la mejor evidencia científica disponible. Confiamos en que todo ello redunde en una atención sanitaria más homogénea, segura y de mayor calidad para las pacientes y sus familias en España.

Dr. Antonio Antón

Coordinador clínico
y Coordinador del Grupo de Trabajo
de Enfermedad Metastásica

GEICAM

Referencias

- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, 2010.
- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 01/02/2013.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011, accessed on 01/02/2013
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):792-800.
- Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014.
- Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, Chirlaque MD, Perucha J, Díaz JM, Mateos A, Machón M, Marcos-Gragera R. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol* 2013; 130:609-14.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii30-36.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al; EURO-CARE-4. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):784-96.

Alcance y objetivos

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) recoge recomendaciones basadas en la evidencia científica para el diagnóstico y el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico. Los objetivos de la Guía son:

- Ofrecer datos actualizados conforme a la información científica más relevante en las distintas situaciones que pueden originarse en las pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Aportar una ayuda en la toma de decisiones respecto al diagnóstico, abordaje y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Ayudar a la resolución práctica de preguntas cotidianas entre los profesionales que tratan a estas pacientes.

La población diana de esta GPC son las mujeres con cáncer de mama metastásico o aquellas en las cuales se sospeche de esta situación. Se excluye explícitamente el cáncer de mama precoz, tumores localmente avanzados (aunque en algunas situaciones se pueden aplicar las recomendaciones para el abordaje del cáncer de mama localmente avanzado), otras histologías diferentes al carcinoma y el cáncer de mama del varón.

El objetivo de la Guía es establecer un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia científica de mayor calidad disponible hasta finales de 2014 para ofrecer una atención adecuada a las mujeres con cáncer de mama metastásico. En las situaciones en las que no se dispone de literatura científica suficiente, se formulan recomendaciones para la buena práctica clínica obtenidas a partir de la discusión y acuerdo explícito de los miembros del Grupo de Trabajo.

Esta Guía va dirigida específicamente a los siguientes profesionales sanitarios: médicos, (fundamentalmente especialidades como Análisis Clínicos, Anatomía Patológica, Radiología, Medicina Nuclear, Medicina de Familia, Ginecología y Obstetricia, Cirugía General, Cirugía Torácica, Cirugía Plástica y Reparadora, Neurocirugía, Cirugía Ortopédica, Reumatología, Farmacología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Medicina de Urgencias), enfermeras, psicooncólogos, gestores sanitarios y Farmacia Hospitalaria.

Autoría y colaboraciones

Grupo de Trabajo de la GPC para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico

Dr. Emilio Alba

Médico especialista en Oncología Médica
Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria (Málaga)

Dr. Antonio Antón

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Dr. Agustí Barnadas

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Dr. Enrique Barrajón

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Clínica Bernidorm (Benidorm)

Dra. Isabel Blancas

Médico especialista en Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Dra. Eva Carrasco

Médico especialista en Oncología Médica
Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama (Madrid)

Dra. Ana Casas

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dr. Antonio González

Médico especialista en Oncología Médica
MD Anderson Cancer Center (Madrid)

Dr. Juan Lao

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Dra. Ana Lluch

Médico especialista en Oncología Médica
*Hospital Clínico Universitario de Valencia
Fundación para la Investigación del HCUV-INCLIVA/
Universitat de València (Valencia)*

Dra. Sara López-Tarruella

Médico especialista en Oncología Médica
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Madrid)

Dr. Miguel Martín

Médico especialista en Oncología Médica
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón / Universidad Complutense (Madrid)

Dra. Montse Muñoz

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)

Dr. Ricardo Sánchez Escribano

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Universitario de Burgos (Burgos)

Sr. Ivan Solà

Investigador. Área de Metodología
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Coordinación Clínica

Dr. Antonio Antón

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Coordinación Metodológica

Sr. Ivan Solà

Investigador
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Colaboración metodológica (Centro Cochrane Iberoamericano)

Dra. Ingrid Arévalo

Médico especialista en Epidemiología Clínica
Centro colaborador de la Red Cochrane Iberoamericana (Barcelona)
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Hospital Infantil de San José, Colombia

Dra. Margarita Posso Rivera

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Dr. David Rigau Comas

Médico especialista en Farmacología Clínica
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Dr. José Ramón Rueda

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Centro Colaborador de la Red Cochrane Iberoamericana
Universidad del País Vasco (Bilbao)

Dra. Juliana Sanabria

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Sr. Ivan Solà

Investigador
Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Revisión externa

Dr. Manuel Algara

Médico especialista en Oncología Radioterápica
Parc de Salut Mar (Barcelona)

Dr. Carlos Barrios

Médico especialista en Oncología Médica
Hospital Sao Lucas. Pontificia Universidad Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brasil

Dra. Lourdes Calvo

Médico especialista en Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña)

Dra. Marina Pollán

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (Madrid)

Dr. Miguel Ángel Seguí

Médico especialista en Oncología Médica
Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)

Dr. Ander Urruticoechea

Médico especialista en Oncología Médica
Fundación Onkologikoa (San Sebastián-Donostia)

Preguntas clínicas a responder

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

1. ¿Cuál es la magnitud del problema y el impacto de la enfermedad?17

1.2. Objetivos en cáncer de mama metastásico (relevancia de los desenlaces de interés)

2. ¿Se ha identificado algún resultado de interés como objetivo importante del tratamiento del cáncer de mama metastásico?22

2. DIAGNÓSTICO

2.1. Anatomía patológica

3. ¿Tiene impacto la confirmación histopatológica en la selección del tratamiento y en el desenlace de interés?26

2.2. Estudio de extensión

2.2.1. Diagnóstico por imagen

4. ¿Cuáles son las pruebas de imagen (TAC toracoabdominopélvico, TAC/RMN cerebral, gammagrafía ósea, PET/TAC) que deben realizarse para completar el estudio de extensión en una paciente con sospecha de enfermedad metastásica?33

2.2.2. Factores pronósticos y marcadores biológicos

5. En cáncer de mama metastásico, ¿existe algún sistema para clasificar de manera relevante a las pacientes por subgrupo pronóstico?, ¿qué impacto tiene

este aspecto en la selección terapéutica?41

6. ¿Qué marcadores tumorales (marcadores biológicos, células tumorales circulantes CTC) deberían realizarse para completar el estudio de una paciente con enfermedad metastásica?41

3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

7. ¿La participación en un ensayo clínico tiene algún impacto en el curso de la enfermedad?47

3.1. Tratamiento sistémico

3.1.1. Tratamiento hormonal en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo

8. En mujeres premenopáusicas, con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de primera línea se indicaría?52

9. En mujeres premenopáusicas, con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de segunda línea se indicaría?60

10. En mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de primera línea se indicaría?64

11. En mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de segunda línea y sucesivas se indicaría? **80**
12. En el tratamiento hormonal, ¿son equivalentes los inhibidores de la aromatas esteroideos y no esteroideos? **93**
13. En el tratamiento hormonal, ¿ofrece algún beneficio la combinación de antiestrógenos e inhibidores de la aromatas? ... **97**
14. ¿Cuándo estaría justificada la adición de un tratamiento biológico (antiangiogénicos, inhibidores de m-TOR) para intentar incrementar la eficacia y/o revertir la resistencia al tratamiento hormonal? **101**
- 3.1.2. Tratamiento de pacientes HER2 negativas**
15. En mujeres con cáncer de mama metastásico que sean HER2 negativo con indicación de quimioterapia, ¿qué fármacos o esquemas son más activos en primera línea? **110**
16. ¿Cuál es el tratamiento que se puede ofrecer a las pacientes que ya han recibido algún esquema de antraciclínicas y taxanos? **110**
17. En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿el tratamiento con monoquimioterapia secuencial ofrece algún beneficio frente a la poliquimioterapia? **133**
18. ¿Cuál debe ser la duración del tratamiento con quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico? **146**
19. ¿Qué beneficio ofrece el tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción con quimioterapia? **152**
20. En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿existe algún límite en el número de líneas de quimioterapia? **167**
21. ¿Hay algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse de un tratamiento de quimioterapia a dosis densas y/o a dosis altas? **180**
22. ¿Hay alguna evidencia para tratar a las pacientes triple negativas con algún tratamiento diferente de los utilizados habitualmente? **185**
23. ¿Cuál es el tratamiento con quimioterapia más adecuado para las pacientes ancianas o frágiles?... **202**
- 3.1.3. Tratamiento de pacientes HER2 positivas**
24. ¿Cuál es la terapia óptima de las pacientes HER2 positivas en la primera línea de tratamiento? ... **211**
25. ¿Cuál es el la terapia óptima de las pacientes HER2 positivas en la segunda línea de tratamiento?... **221**
- 3.1.4. Otros tratamientos biológicos**
26. ¿Aporta algún beneficio la adición de tratamiento antiangiogénico al tratamiento del cáncer de mama metastásico? **226**
- 3.2. Tratamiento de localizaciones específicas**
- 3.2.1. Metástasis óseas**
27. ¿En qué momento y con qué esquema debe realizarse el

tratamiento antirresortivo óseo en las pacientes con metástasis óseas?	236
28. ¿Cuál es el papel del tratamiento local de las metástasis en las pacientes con cáncer de mama metastásico y metástasis óseas?	240
29. En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿cuál es el tratamiento de elección de la compresión medular?	240
30. ¿Cuál es el papel de los radioisótopos en las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas?	251
3.2.2. Metástasis en el sistema nervioso central	
31. ¿Cuál es la terapia óptima en pacientes con cáncer de mama y un número limitado de metástasis en el sistema nervioso central?	255
32. ¿Cuál es la terapia óptima de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales no subsidiarias de tratamiento radical?	264
33. En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿la quimioterapia intratecal está indicada en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea?	270
3.2.3. Tratamiento del tumor primario	
34. En una paciente con cáncer de mama metastásico diagnosticado de inicio, ¿se aconseja el tratamiento locoregional sobre el tumor primario y axila? ¿En qué momento, con qué técnica y en qué situaciones?	275

3.2.4. Enfermedad oligometastásica	
35. ¿Cuál es el tratamiento local más apropiado en el cáncer de mama con enfermedad oligometastásica?	282
36. ¿Existe alguna indicación para el tratamiento sistémico tras la resección de enfermedad oligometastásica en una paciente diagnosticada de cáncer de mama?	282
3.3. Otras situaciones	
37. ¿Está indicado algún cambio en el estilo de vida (en términos de ejercicio físico y el control del peso) en mujeres con cáncer de mama metastásico en las que se ha controlado la enfermedad? ...	288

4. SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

38. En una paciente con cáncer de mama metastásico, ¿cuál debería ser la actuación ante una elevación de marcadores séricos sin evidencia de progresión clínica o radiológica?	290
39. En una paciente con cáncer de mama metastásico, ¿cuál es el sistema de evaluación de respuesta más adecuado?	293
40. ¿Cuál es el sistema de evaluación para las pacientes con enfermedad exclusivamente ósea?	293

Metodología

La metodología empleada para desarrollar esta Guía de Práctica Clínica ha seguido directrices estandarizadas y rigurosas, tomando como referencia el Manual Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (Plan Nacional para el SNS del MSC 2007).

Las principales etapas en el proceso de elaboración han sido:

- **Constitución del Grupo de Trabajo de la Guía**, integrado por los siguientes especialistas: Dr. Emilio Alba, Dr. Antonio Antón, Dr. Agustí Barnadas, Dr. Enrique Barrajón, Dra. Isabel Blancas, Dra. Eva Carrasco, Dra. Ana Casas, Dr. Antonio González, Dr. Juan Lao, Dra. Ana Dra. Lluch, Dra. Sara López-Tarruella, Dr. Miguel Martín, Dra. Montse Muñoz, Dr. Ricardo Sánchez Escribano y los siguientes investigadores colaboradores del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB): Dra. Ingrid Arévalo, Dra. Margarita Posso, Dr. David Rigau, Dr. José Ramón Rueda, Dra. Juliana Sanabria y el Sr. Ivan Solà. La Dra. Marina Pollán prestó su apoyo para la revisión de los aspectos relacionados con la epidemiología de la enfermedad.
- El Grupo de Expertos ha trabajado con independencia en todo el proceso y sus componentes han declarado sus conflictos de intereses que se exponen en un Anexo I a la Guía. GEICAM recibió financiación para elaborar la Guía de AstraZeneca Farmacéutica Spain SA, Celgene SLU, Novartis Farmacéutica SA y Roche Farma SA. GEICAM ha actuado como garante de la independencia editorial del documento y como interlocutor con el Grupo de Trabajo, coordinando su logística y otros aspectos administrativos.
- **Formulación de preguntas clínicas**, siguiendo un formato estructurado que permitiera identificar el tipo de paciente, la intervención o prueba diagnóstica a evaluar, las comparaciones en los casos en los que fue necesario y los desenlaces de interés (formato PICO). El Grupo de Expertos identificó, para esta Guía, 40 preguntas a responder. Las preguntas clínicas se discutieron en dos reuniones con los miembros del Grupo de Trabajo, que fueron proponiendo aspectos relevantes para la atención de las mujeres con cáncer de mama metastásico. En varias rondas de discusión se fueron estructurando las preguntas con un mayor interés y se fueron clasificando en los diferentes apartados que han configurado el alcance de la Guía. A partir de un listado inicial de preguntas, se solicitó de nuevo a los miembros del Grupo de Trabajo que realizaran un trabajo de priorización para identificar las preguntas que finalmente se han resuelto en la Guía. De un modo similar, se identificaron los desenlaces de interés para evaluar el beneficio de los diferentes procedimientos y se clasificaron según su importancia para la toma de decisiones (Guyatt 2011).
- **Búsqueda bibliográfica**, en la que en una primera etapa se priorizó la identificación de otras guías de práctica clínica en el campo, RS y otros documentos de síntesis crítica de literatura científica, como informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Para ello, se

realizó una búsqueda de otras GPC para comprobar qué estudios relevantes consideraron para apoyar sus recomendaciones. En esta primera etapa se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- *NHS Evidence*.
 - *Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library)*.
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*.
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*.
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*.
 - *MEDLINE* (accedido mediante *PubMed*).
- En una segunda fase se realizó una búsqueda específica de estudios individuales para actualizar las revisiones sistemáticas (RS) relevantes y contestar a las preguntas de la GPC para las que no se había encontrado literatura en las etapas iniciales. Principalmente, se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales respetando las estrategias de búsqueda originales de las RS relevantes. Estas búsquedas se ejecutaron a partir de búsquedas específicas en *MEDLINE* y *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*.
 - No se estableció ningún límite lingüístico a las búsquedas llevadas a cabo. Se iniciaron las búsquedas en junio de 2012 aunque se actualizaron de manera continua hasta finales de 2014, para identificar estudios de impacto durante todo el proceso de elaboración de la GPC. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el Anexo II.
 - **La clasificación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones** se ha realizado siguiendo las directrices del grupo internacional de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*) (Balslem 2011). Para cada pregunta clínica se evaluó la literatura científica que se consideró más pertinente con el objetivo de obtener síntesis de la evidencia disponible que sirvieran como fundamento de las recomendaciones. Se clasificó la calidad de la información disponible como un indicador de la confianza en los resultados disponibles en la literatura para cada uno de los desenlaces identificados como importantes en la etapa de formulación de las preguntas. Esta clasificación se realizó siguiendo un proceso estructurado y sistemático en el que se evalúan una serie de factores que pueden modificar la confianza en los resultados de los ensayos clínicos (limitaciones en su diseño, consistencia entre los resultados de diferentes estudios, precisión de los estimadores del efecto, aplicabilidad de los resultados) y de los estudios observacionales (limitaciones en su diseño, tamaño del efecto, relación dosis-respuesta, impacto en los resultados de los factores de confusión). Este proceso permitió la clasificación de la calidad de la evidencia en cuatro categorías: alta, moderada, baja o muy baja. Cada pregunta clínica se acompaña de un resumen de los hallazgos derivados de la revisión de la literatura (sección denominada 'Principales resultados de la revisión de la literatura'). Esta sección se sintetiza al final de cada pregunta clínica en un resumen (sección denominada 'Resumen de la evidencia') en el que se recogen los

resultados de las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados evaluados (sección denominada 'Resumen de la evidencia'). La calidad de aquellos resultados procedentes de otras Guías de Práctica Clínica no ha sido evaluada en el resumen de la evidencia que aparece en cada pregunta.

- A partir de los resúmenes de la evidencia disponible para cada una de las preguntas clínicas se formularon una serie de recomendaciones. En este proceso se graduaron todas las recomendaciones como fuertes o débiles de acuerdo con la certeza de que una determinada recomendación pueda aportar más beneficios que daños en las pacientes. Para determinar la dirección y la fuerza de las recomendaciones se ponderaron los resultados de la evidencia científica y su calidad, el balance entre los beneficios y los riesgos de cada uno de los procedimientos evaluados, el uso de recursos asociados a estos procedimientos y, cuando estuvieran disponibles, aspectos relacionados con los valores y preferencias de las pacientes. Se identifican una serie de recomendaciones de buena práctica formuladas con la aprobación de los miembros del Grupo de Trabajo con el símbolo √.
- Los resúmenes de la evidencia y las recomendaciones derivadas se sometieron al juicio de los miembros del Grupo de Trabajo, que discutieron la exhaustividad de la literatura evaluada, su pertinencia y las recomendaciones. Posteriormente, en varias reuniones el Grupo discutió todas las recomendaciones. En aquellas situaciones en las que se requirió formular recomendaciones que complementaran a aquellas que se derivaron directamente de la evidencia disponible, el Grupo de Trabajo acordó recomendaciones de buena práctica clínica.
- El texto final de la Guía de Práctica Clínica se sometió a un proceso de **revisión externa**, llevado a cabo por los siguientes especialistas: Dr. Manuel Algara, Dr. Carlos Barrios, Dra. Lourdes Calvo, Dr. Miguel Ángel Seguí y Dr. Ander Urruticoechea. Todos los comentarios recibidos en esta etapa se respondieron, y se consensuaron con el Grupo de Trabajo los cambios que derivaron.
- Se propone una actualización de esta Guía a los tres años de su publicación, considerando un periodo de tiempo inferior en el caso de que una nueva evidencia científica modificara sustancialmente alguna de sus recomendaciones.

Referencias

- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
- Grupo de Trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.

Preguntas Clínicas

Cada pregunta clínica se acompaña de un resumen de los hallazgos derivados de la revisión de la literatura (sección denominada 'Principales resultados de la revisión de la literatura'). Esta sección se sintetiza al final de cada pregunta clínica en un resumen (sección denominada 'Resumen de la evidencia') en el que se recogen los resultados de las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados evaluados (sección denominada 'Resumen de la evidencia').

1. Introducción

1.1. Epidemiología

1 ¿Cuál es la magnitud del problema y el impacto de la enfermedad?

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad que clínicamente presenta manifestaciones muy variables de acuerdo a su localización y gravedad. Las pacientes con cáncer de mama en las que se detecta la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, constituyen aproximadamente entre el 5 y 6%, pero una proporción mucho mayor de pacientes con enfermedad localizada de inicio presentarán diseminación metastásica a lo largo de la evolución de su enfermedad. En la mayor parte de los casos, la localización de la metástasis es en el hueso, aunque también son frecuentes las metástasis en partes blandas y órganos como pulmón o hígado (Pérez 1999).

Epidemiología del cáncer de mama

La estimación global de la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en su proyecto GLOBOCAN en el año 2002 (Parkin 2005), estableció la cifra de 1,15 millones de nuevos casos de cáncer de mama/año diagnosticados en todo el mundo, con una alta prevalencia: 4,4 millones de supervivientes/año. Los datos más actuales de este proyecto, en 2012, continúan reflejando que el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, con 1,68 millones de nuevos casos diagnosticados. El cáncer de mama representa el 25% de todos los cánceres en las mujeres, y es el segundo en frecuencia de entre todos los tipos de cáncer en general (11,9% del total) (Ferlay 2013). El cáncer de mama es el más frecuente tanto en los países desarrollados como en aquellos con menos recursos, aunque las tasas de incidencia varían geográficamente: del 26,8 por 100.000 mujeres/año en África Central, al 96 por 100.000 mujeres/año en Europa Occidental. Dependiendo de los países, la mortalidad varía entre las 6 y las 20 muertes por 100.000 mujeres/año, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en el conjunto de las localizaciones evaluadas en el GLOBOCAN, y supone 522.000 muertes anuales. Entre las mujeres, es la primera causa de muerte por cáncer. Los datos que ofrece el Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud muestran en España una tasa ajustada de mortalidad por cáncer de mama del 11,8 por 100.000 mujeres/año.

Los datos más recientes del estudio EUROCARE muestran que la supervivencia a los cinco años de las pacientes con cáncer de mama ha aumentado en algo más del 4% entre las

mujeres diagnosticadas en el periodo 1990 a 1994 (supervivencia del 75,4%; EUROCARE-3) y el periodo 1995-99 (supervivencia del 79,5; EUROCARE-4). Los datos son muy similares para las mujeres españolas con cáncer de mama (supervivencia a los 5 años del 76,2 frente al 80,8%; diferencia relativa del 4,6%) (Berrino 2007). Un estudio reciente ha mostrado la supervivencia esperada a los 10 años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 2000-2002 del estudio EUROCARE-4, mostrando una cifra del 70% en la mayoría de regiones que aportaron datos de sus registros. La supervivencia estimada a los 10 años condicionada a haber sobrevivido 5 años es de 88%, siendo las mujeres en la franja de los 50 y 69 años las que tenían una mayor supervivencia, en comparación con las de menor o mayor edad (79%) (Allemani 2013).

Epidemiología del cáncer de mama metastásico

Alrededor del 5 al 6% de las pacientes con cáncer de mama presentan metástasis de inicio (Altekruse 2010, ASC 2011), y el 30% de las mujeres diagnosticadas en un estadio precoz de la enfermedad experimentan una recurrencia de la misma con metástasis a distancia (EBCTCG 2005). Dependiendo de los factores pronósticos, hasta el 30% de las mujeres con ganglios negativos y el 70% de aquéllas con ganglios positivos sufrirán una recaída de la enfermedad (ESMO 2012). La supervivencia estimada a los 5 años en EEUU es del 23% en las mujeres con diseminación de la enfermedad en órganos distantes, lo que contrasta con el 98% en los estadios más precoces (Altekruse 2010, ASCO 2011).

La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta debido a que muchas mujeres conviven con la patología durante muchos años. Sin embargo, existe una importante carencia de datos precisos sobre la prevalencia en casi todos los países, ya que la mayoría de los registros de cáncer no suelen recoger datos sobre las recaídas (ESMO 2012).

Los datos disponibles sugieren una tendencia temporal a una mejora de la supervivencia, y corresponden a los avances terapéuticos que se han ido desarrollando para hacer frente a la enfermedad. Los datos del registro *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* en 15.000 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama metastásico de inicio, mostraron una mejora en la supervivencia entre los años 1998 y 2003 (Dawood 2008). Los datos sobre la evolución de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico durante el periodo de 1991 a 2006 derivados del análisis de los ensayos clínicos del *Hellenic Cooperative Oncology Group* también muestran esta tendencia (Dafni 2010). Otro estudio en población holandesa y con un periodo de tiempo más amplio (entre 1975 y 2002) mostró que el pronóstico en mujeres con cáncer de mama primariamente metastásico permaneció sin cambios hasta 1994, momento a partir del cual se detectó una cierta mejora (Ernst 2007).

En nuestro entorno los datos más representativos sobre mujeres con cáncer de mama metastásico proceden del estudio El Álamo, promovido por el grupo GEICAM. El Álamo III

recoge datos de 10.675 pacientes diagnosticados de cáncer de mama en España entre los años 1998 y 2001 (GEICAM 2014).

El estudio dispone de datos de 465 mujeres diagnosticadas inicialmente en estadio IV y de 1.365 pacientes diagnosticadas en estadios precoces con recaída a distancia posterior, que representan el 4,4 y el 13% del registro, respectivamente.

Las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico presentan una mediana de edad de 65 años y en su mayoría son postmenopáusicas (79%). Entre las mujeres a las cuales se les determina, el 79% muestran receptores hormonales positivos y un 30% de casos son HER2 positivas. Los patrones de afectación metastásica más habituales son los viscerales (hígado, pulmón o pleura) (62%) o las metástasis óseas (58%). La mayoría de estas mujeres reciben distintas modalidades de tratamientos locales y sistémicos (52%), con una proporción notable que solamente recibe tratamiento sistémico (42%).

Estas pacientes llegan a recibir hasta 6 líneas de tratamiento con quimioterapia y hasta 5 líneas con hormonoterapia, y algunas reciben también hormonoterapia de mantenimiento tras la quimioterapia. Las mujeres tratadas con quimioterapia muestran una mediana de supervivencia libre de progresión de unos 6 meses a lo largo de las 4 primeras líneas de tratamiento, bajando a 5 y 4 meses en la 5ª y 6ª líneas. La supervivencia libre de progresión entre las mujeres tratadas con hormonoterapia es de 10 meses en las dos primeras líneas de tratamiento, bajando a 8 y 7 meses en las dos siguientes líneas. Las que reciben hormonoterapia de mantenimiento tras la quimioterapia muestran una supervivencia libre de progresión de más de 18 meses en primera línea, descendiendo a 14 y 9 meses en sucesivas líneas.

La mediana de supervivencia global de estas mujeres es de 2,8 años (IC95% 2,4 a 3,2). Las pacientes con enfermedad en estadio IV de inicio muestran una mediana de supervivencia global variable según el subtipo molecular en el momento del diagnóstico: es mayor en tumores con receptores hormonales positivos/HER2 negativo (4,2 años; IC95% 3,4 a 4,9) y triple negativo (4,2 años; IC95% 1,6 a 6,8) que en las pacientes con tumores HER2 positivos (3,2 años; IC95% 1,6 a 4,7).

Las pacientes con estadio precoz al diagnóstico y posterior recaída a distancia de la enfermedad son más jóvenes, con una mediana de edad de 56 años, y también son en su mayoría postmenopáusicas, aunque en menor proporción (64%). Un 70% muestran receptores hormonales positivos y un 32% son HER2 positivas de entre las mujeres a las cuales se les determinan estos marcadores. Los patrones de afectación metastásica son similares a los de las pacientes con estadios IV de inicio, siendo también la afectación visceral (hígado, pulmón o pleura) (65%) y las metástasis óseas (48%) las más frecuentes. En este caso, la mayor proporción de pacientes reciben tratamiento sistémico (65%), aunque todavía algunas de

estas mujeres reciben distintas modalidades de tratamientos locales y sistémicos (19%). De forma similar a las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, estas mujeres llegan a recibir hasta 6 líneas de tratamiento con quimioterapia y hasta 5 líneas con hormonoterapia; algunas reciben también hormonoterapia de mantenimiento tras la quimioterapia.

La mediana de supervivencia global de estas mujeres es de 2,3 años (IC95% 2,1 a 2,5), siendo en este caso las pacientes triples negativas las de peor pronóstico (1,9 años; IC95% 1,3 a 2,5), acercándose la supervivencia global de las pacientes HER2 positivas (3,1 años; IC95% 2,5 a 3,7) a la de aquellas con receptores hormonales positivos/HER2 negativo (3 años; IC95% 2,7 a 3,3), probablemente debido al mayor uso de trastuzumab en algún momento de la evolución de estas pacientes con respecto a la enfermedad metastásica de inicio.

Bibliografía

- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/2010.
- Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, Ameijide A, Siesling S, Mangone L, Ardanaz E, Hédelin G, Mateos A, Micheli A, Sant M; EURO-CARE Working Group. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2404-12.
- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society. 2011.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M; EURO-CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):773-83.
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:viii11-9.
- Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, Eleftheraki AG, Fountzilas G. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):621-31.
- Dawood S, Broglio K, González-Angulo AM, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4891-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
- Ernst MF, Van de Poll-Franse LV, Roukema JA, Coebergh JW, Van Gestel CM, Vreugdenhil G, Louwman MJ, Voogd AC. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast*. 2007;16(4):344-51.

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- Instituto de Información Sanitaria. Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2010. Disponible en: www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/home.htm [accedido en abril de 2013].
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
- Pérez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(4 Suppl 12):1-10.
- Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998-2001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014.

1.2. Objetivos en cáncer de mama metastásico (relevancia de los desenlaces de interés)

2 ¿Se ha identificado algún resultado de interés como objetivo importante del tratamiento del cáncer de mama metastásico?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

La supervivencia global debería considerarse el desenlace principal de eficacia de los tratamientos para el cáncer de mama metastásico (Burzykowski 2008). Debido a que su medida requiere seguimientos prolongados, su estimación puede retrasar el reconocimiento y uso de nuevos medicamentos, y puede verse afectado por sucesivas intervenciones terapéuticas. Otros desenlaces a corto y medio plazo podrían ser igualmente útiles para la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones farmacológicas en cáncer de mama metastásico. La revisión de la literatura no identificó estudios que abordasen directamente esta pregunta clínica, pero se dispone de algunos análisis dirigidos a identificar cuáles son los desenlaces que puedan tener mayor relación con la supervivencia.

Respuesta tumoral objetiva

Un metaanálisis de datos individuales de 2.126 pacientes con cáncer de mama metastásico provenientes de 10 ensayos clínicos de quimioterapia con epirubicina evaluó la validez de la respuesta tumoral como desenlace intermedio de la supervivencia global en cáncer de mama (Bruzzi 2005). Los autores evaluaron el efecto pronóstico de la respuesta tumoral en la supervivencia por medio de un modelo de Cox, incorporando información de la respuesta como una covariable dependiente del tiempo. Como resultado de este modelo se estimó un riesgo (Hazard ratio, HR) de la respuesta parcial (definida como la reducción igual o superior a 50% del área de superficie del tumor, sin aparición de nuevas lesiones) de 0,69 (IC95% 0,62 a 0,77), mientras que para la respuesta completa (definida como desaparición total del tumor detectable) se estimó un HR de 0,48 (IC95% 0,40 a 0,57). La mediana de supervivencia estimada para las pacientes con respuesta parcial fue de 21,3 meses (IC95% 19,2 a 22,4), mientras que para las pacientes con respuesta completa fue de 28,8 meses (IC95% 25,4 a 45,3), comparado con la mediana estimada para las pacientes sin respuesta (14,6 meses; IC95% 13,9-15,4). Los autores concluyeron de su análisis que la respuesta tumoral podría ser usada como predictor del beneficio de las intervenciones para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Por otra parte, otro estudio evaluó si otros desenlaces clínicos (respuesta tumoral, control de la enfermedad, supervivencia libre de progresión, o tiempo hasta la progresión) podían reemplazar a la supervivencia global en ensayos clínicos de pacientes con cáncer de mama avanzado que recibían una primera línea de quimioterapia (Burzykowski 2008). Para ello, se recogió información de 11 ensayos con regímenes basados en antraciclinas o taxanos y se evaluó la asociación entre los diferentes desenlaces estimando la odds ratio (OR), y el HR, así como los coeficientes de correlación ajustados en modelos de regresión lineal.

En relación con la respuesta tumoral, la OR entre las pacientes respondedoras y no respondedoras fue 2,9 (IC95% 2,6 a 3,3). Asimismo, se evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en términos de respuesta y supervivencia, con una correlación ajustada de 0,57 (IC95% -0,31 a 1,44). A diferencia del estudio de Bruzzi 2005, los autores de este estudio interpretaron estos datos como indicativos de que este desenlace no demuestra ser un adecuado reemplazo para estimar la supervivencia global. Los resultados fueron similares para la correlación entre el control de la enfermedad y la supervivencia global.

Supervivencia libre de progresión y tiempo hasta la progresión

En el estudio de Burzykowski 2008, en relación con la supervivencia libre de progresión tumoral, el OR entre las respondedoras y las no respondedoras fue 6,2 (IC95% 5,3 a 7). Asimismo, se evaluó la correlación entre los efectos del tratamiento en la progresión de la enfermedad y la supervivencia, con una correlación ajustada de 0,96 (IC95% 0,73 a 1,19). La correlación entre el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global también fue limitada 0,49 (IC95% -0,32 a 1,30). De la misma manera que en el caso de la respuesta y el control de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la progresión no se pueden considerar predictores de la supervivencia global.

En cambio, el estudio de Burzykowski 2008 mostró una correlación entre la respuesta y la supervivencia libre de progresión del 0,96 (IC95% 0,73 a 1,19), por lo que la respuesta del tumor podría ser, según los autores un resultado intermedio del segundo, aunque los autores advirtieron que las implicaciones clínicas de estos resultados son limitadas.

Un estudio adicional evaluó la relación entre el tiempo hasta la progresión (TTP) y la supervivencia libre de progresión (SLP), identificando datos de 95 ensayos clínicos para cáncer colorrectal y 75 para cáncer de mama metastásico, los cuales proporcionaron datos de un total de 78 y 98 comparaciones (Bowater 2011). Los autores evaluaron tres hipótesis: 1) El incremento en la mediana de TTP lleva al incremento en la SLP; 2) el incremento en la mediana de TTP lleva a pocos cambios en la SLP; 3) el incremento en la mediana de TTP lleva una disminución en la SLP. Las hipótesis se evaluaron aplicando a los resultados de los estudios pruebas de correlación de rangos de Spearman y la prueba del signo entre los desenlaces de interés, así como con ayudas gráficas que ilustraban el porcentaje de cambio en la SLP

contra el porcentaje de ganancia de la mediana en TTP entre los grupos experimental y control. La evaluación de la relación entre estos desenlaces sugirió que el tiempo hasta la progresión no se traduce en cambios en la SLP (prueba de correlación de Spearman: 0,37). Los autores sugieren en sus conclusiones que los tratamientos que extienden el tiempo hasta la progresión tienen una repercusión sobre la supervivencia global.

Calidad de vida percibida por la paciente

Un estudio evaluó el valor pronóstico de cuatro sub-escalas de calidad de vida en relación a la supervivencia global (Coates 2000). El estudio comparó el valor pronóstico de las puntuaciones de calidad de vida tanto en pacientes que se encontraban en tratamiento adyuvante como en pacientes con enfermedad metastásica, participantes en dos ensayos clínicos del *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG Trial VI y IBCSG Trial VII).

El estudio valoró los resultados de 1.262 pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas además de 1.008 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, que en el momento de iniciar su participación en el estudio estaban recibiendo tratamiento adyuvante. Se compararon las puntuaciones de calidad de vida al inicio del ensayo clínico, a los 3 y 18 meses de seguimiento en las que no presentaron una recaída y a 1 y 6 meses tras la recaída en las mujeres que presentaron metástasis.

Los resultados del estudio mostraron que las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de mujeres que recaían tenían una correlación con la supervivencia global. Se observó una correlación significativa en aquellas mujeres con mejores puntuaciones en el estado de ánimo ($p=0,04$) y mejor apetito ($p=0,005$) un mes tras la recaída. Seis meses después de la recaída la correlación también se observó en las mujeres que tenían mejores puntuaciones en las escalas de bienestar físico ($p=0,03$), estado de ánimo ($p=0,002$) y apetito ($p=0,001$).

Bibliografía

- Bowater RJ, Lilford PE, Lilford RJ. Estimating changes in overall survival using progression-free survival in metastatic breast and colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jul;27(3):207-14.
- Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, Fountzilias G, Paul J, Rosso R, Venturini M. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5117-25.
- Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time

to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1987-92.

- Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Goldhirsch A. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15;18(22):3768-74.
- Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):456-63.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

A pesar de que la literatura científica no ha mostrado una correlación clara entre supervivencia global y otros desenlaces de interés como la respuesta tumoral, la supervivencia libre de progresión, el tiempo hasta la progresión o la calidad de vida (Coates 2000, Burzykowski 2008, Bowater 2011), estos continúan siendo resultados intermedios que se usan tanto en la práctica clínica como en investigación. En el caso de la calidad de vida, aun siendo uno de los objetivos principales del tratamiento del cáncer de mama metastásico, su evaluación objetiva es compleja.

2. Diagnóstico

2.1. Anatomía patológica

3 ¿Tiene impacto la confirmación histopatológica en la selección del tratamiento y en el desenlace de interés?

En las células del cáncer de mama se pueden encontrar receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP). Las células tumorales con estos receptores dependen, al menos parcialmente, de los estrógenos y las hormonas relacionadas para crecer. Si las células tienen receptores de estrógeno, el tumor se denominará RE-positivo, y si tienen receptores de progesterona, el tumor se denominará RP-positivo. Si las células no tienen ninguno de estos dos receptores, el tumor es RE/RP-negativo. La expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona es un factor pronóstico y predictivo de respuesta a terapia endocrina. Por este motivo, la determinación de la expresión RE/RP es un proceso habitual durante el diagnóstico del cáncer de mama. El método más común que se utiliza actualmente para determinar el estado de los receptores de estrógeno y progesterona es la inmunohistoquímica.

En un documento conjunto de la *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists* se realizó una revisión de la literatura y se formularon unas recomendaciones para mejorar la utilidad de las pruebas de inmunohistoquímica en la determinación de la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona y para determinar su utilidad como marcadores pronóstico del curso de la enfermedad (Hammond 2010). En este documento el panel de trabajo destacó que la determinación de los receptores hormonales en el diagnóstico del cáncer de mama es actualmente una práctica de rutina y se debe utilizar en la toma de decisiones terapéuticas. La sobreexpresión de RE/RP se asocia con el resultado del tratamiento de las pacientes y es un importante marcador predictivo y pronóstico, por lo que la adecuada determinación de la expresión de RE/RP permite identificar a las pacientes que se beneficiarán del tratamiento hormonal.

El HER2 es un receptor con actividad tirosin-kinasa, producto de la síntesis del protooncogén ERBB2, que se encuentra en la superficie de las células mamarias y que controla su crecimiento, por lo que su expresión anormal se asocia a procesos tumorales. En prácticamente el 20% de las pacientes con cáncer de mama se encuentra sobreexpresión de HER2, resultando en tumores de peor pronóstico y que pueden responder de manera diferente a determinados tratamientos. El HER2 se ha convertido en una importante diana de tratamiento para el que se han desarrollado terapias específicas como trastuzumab, por lo que es muy importante determinar la expresión de HER2 en las pacientes con cáncer de mama para ofrecer el tratamiento más adecuado. La determinación de la expresión de HER2 se realiza

mediante inmunohistoquímica para cuantificar la proteína producto de la expresión del oncogén en la superficie de la célula, y mediante la prueba de hibridación *in situ* fluorescente (técnica FISH) en la que se determina el número de copias del gen que poseen las células del tumor. Hay otras técnicas aceptadas como la hibridación *in situ* cromogénica (CISH, por sus siglas en inglés) o la hibridación *in situ* con plata (SISH, por sus siglas en inglés).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

En un documento conjunto de la *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists* se realizó una revisión de la literatura para desarrollar unas recomendaciones sobre la utilidad de la determinación del HER2 y establecer el procedimiento más adecuado para esta finalidad (Wolff 2007). La revisión destacó que la amplificación del gen HER2 se observa en el 18 al 20% de cánceres de mama y que la sobreexpresión de HER2 se asocia con el resultado del tratamiento de estas pacientes, como se deriva de los resultados de los ensayos clínicos en los que se ha evaluado la eficacia de trastuzumab adyuvante. Estos resultados también se han observado en la enfermedad metastásica (McKeage 2002, Mannocei 2010).

Teniendo en cuenta el carácter predictivo de la caracterización de los receptores hormonales y HER2, estos datos se usan conjuntamente con otros aspectos, como las características histopatológicas del tumor primario, en la decisión de seleccionar la mejor estrategia terapéutica.

Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto una discordancia entre la caracterización de los receptores del tumor primario y de la enfermedad metastásica.

Una revisión de la literatura reciente ha recopilado los resultados de los principales estudios que han comparado el resultado de la caracterización de los receptores RE y HER2 del tumor primario y en la recaída de la enfermedad (Foukakis 2012). La revisión de Foukakis 2012 recoge los resultados de 11 estudios retrospectivos que compararon la caracterización de los receptores RE entre el tumor primario y la recurrencia. Los estudios se hicieron sobre un número de muestras tumorales muy dispar, procedentes de entre 10 y 459 pacientes, y, con la excepción de un estudio, evaluaron tanto recaídas locales como sistémicas, en las que las discordancias en la caracterización variaban entre el 14 y el 40%. Por su parte, la guía de práctica clínica del NCCN cuantifica estas discordancias, variando entre el 3 y el 60% para casos RE negativo en el tumor primario y RE positivo en la recurrencia, y entre el 7 y el 31% para receptores RE positivo en el tumor primario y RE negativo en la recurrencia (NCCN 2013). En el caso del HER2, la revisión incluyó 21 estudios retrospectivos con muestras tumorales de 16 y 528 pacientes y con discordancias entre el 14,5 y el 40%. La Guía de Práctica Clínica del NCCN cuantifica las discordancias en el HER2 entre el 0,7 y el 10% (NCCN 2013).

Una revisión sistemática ha combinado los resultados de 26 estudios en los que se evaluaban las discordancias en la determinación entre el tumor primario y la recurrencia del HER2 en un total de 2.520 mujeres (Houssami 2011). Estos estudios en conjunto mostraron discordancias en el 5,5% de las pacientes (IC95% 3,6 a 8,5). Una serie de análisis de sensibilidad mostraron que la localización de la metástasis estaba asociada con el porcentaje de discordancias: el porcentaje de discordancias fue mayor en aquellos estudios que compararon muestras de tumores primarios con muestras de metástasis a distancia (11,5%; IC95% 6,9 a 18,9) que en aquellos estudios que compararon: i) muestras de tumores primarios con muestras del ganglio linfático (4,1%; IC95% 2,4 a 7,2) o ii) muestras de tumores primarios con muestras de varias metástasis (3,3%; IC95% 2,0 a 5,6).

En el caso del HER2, un metaanálisis ha cuantificado esta discordancia en el 5,5%, y ha identificado un mayor porcentaje de discordancias en aquellos estudios que compararon muestras de tumores primarios con muestras de metástasis a distancia que en los estudios que las compararon con muestras de metástasis en los ganglios linfáticos (Houssami 2011).

Por otra parte, se han publicado los resultados de dos estudios en los que la caracterización de los receptores en la enfermedad metastásica se planeó de manera prospectiva, cuyos resultados se han analizado de manera conjunta en una publicación reciente (Amir 2010, Thompson 2010, Amir 2012). En un estudio canadiense en el que se analizaron biopsias de 121 pacientes (Amir 2010), se verificó la recurrencia en el 97% de las mismas. En estas pacientes la determinación de receptores RE fue discordante en el 16%; la de receptores RP, en el 40% de los casos, y la de HER2, en el 10% de las mismas. Los resultados de la biopsia de la metástasis llevaron a un cambio en el tratamiento en el 14% de las pacientes, pero esta decisión terapéutica no tuvo impacto en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. En un segundo estudio británico se dispuso de muestras del tumor primario y de la recurrencia en 137 mujeres (Thompson 2010). Las discordancias fueron del 10,2% en la determinación de los RE, del 24,8% en el caso de los RP, y del 2,9% para el HER2. En este estudio la biopsia llevó a un cambio terapéutico en el 17,5% de las mujeres. Los resultados de las biopsias de 289 mujeres de estos dos estudios se han analizado conjuntamente, mostrando una discordancia del 12,6% en la determinación de los RE, del 31,2% en los RP, y del 5,5% en el HER2. El resultado de la biopsia modificó el tratamiento en el 14,2% de las mujeres (IC95% 10,4 a 18,8), datos que llevaron a los autores a estimar que los resultados discordantes entre el tumor primario y la recurrencia llevarían a un cambio terapéutico en 1 de cada 7 biopsias realizadas en las pacientes (Amir 2012).

En definitiva, los autores de la revisión de la literatura de Foukakis 2012 afirman que la literatura científica muestra que las discordancias en la caracterización de los RE y HER2 entre el tumor primario y la recurrencia de la enfermedad son inequívocas, aunque las razones para estas discordancias son menos claras y se pueden deber a motivos tanto biológicos como técnicos. Los autores de la revisión afirman que la biopsia sería necesaria en las mujeres con una sola lesión, en aquellas con antecedentes de más de un cáncer y en los casos en los que la sospecha clínica de discordancia es alta.

Posteriormente a la revisión de la literatura de Foukakis 2012 han aparecido dos nuevos estudios retrospectivos que confirman los resultados comentados. En el primero se compararon las muestras de tumores primarios y de recurrencias en 459 mujeres suecas, y se detectaron discordancias en el 32,4% de las determinaciones de RE, en el 40,7% de las determinaciones de RP, y en el 14,4% de las determinaciones de HER2 (Lindström 2012). Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global de las mujeres en las que se identificaba una discordancia en la expresión RE/RP entre el tumor primario y la recurrencia ($p < 0,001$). En concreto, las mujeres con tumores primarios RE positivo que pasaron a RE negativo en la enfermedad recurrente mostraron un aumento de la mortalidad del 48% con respecto a las mujeres con tumores concordantes (HR 1,48; IC95% 1,08 a 2,05). Finalmente, el análisis de las biopsias de 139 mujeres italianas en las que se confirmó una recaída, mostró discordancias del 13,4, el 39 y el 11% en la determinación del RE, RP y HER2, respectivamente (Dieci 2013). Las mujeres con tumores primarios RE o HER2 positivo que pasaron a RE o HER2 negativo mostraron peor supervivencia tras la recurrencia (HR 4,35; IC95% 2,07 a 9,15; $p < 0,0001$) y peor supervivencia global (HR 2,7; IC95% 1,31 a 5,55; $p = 0,007$) que las mujeres con tumores concordantes.

En un estudio prospectivo de GEICAM se analizaron y determinaron los cambios en los receptores entre el tumor primario y la metástasis en 196 pacientes (184 evaluables). La determinación de los receptores se realizó de manera cegada y centralizada, comprobando la concordancia entre los laboratorios de los centros participantes y el del centro coordinador del estudio (Dueñas 2014). Los cambios detectados en el HER2, RE y RP fueron del 16, 21 y 35% en los laboratorios locales, y del 3, el 13 y del 28% en el laboratorio central, y llevó a un cambio de actitud terapéutica en el 8% de las pacientes. La concordancia entre la determinación de los laboratorios de los centros participantes y del centro coordinador fue alta.

Bibliografía

- Amir E, Miller N, Geddie W *et al.* Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:587-92.
- Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, Coleman RE, Freedman OC, Jordan LB, Thompson AM. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 38(6):708-14.
- De Dueñas EM, Hernández AL, Zotano AG, Carrión RM, López-Muñoz JI, Novoa SA, Rodríguez AL, Fidalgo JA, Lozano JF, Gasió OB, Carrascal EC, Capilla AH, López-Barajas IB, Mateu MM, De Ceballos Reyna MH, Ferrando AO, Jañez NM, Ballerini VC, Torres AA, Catalán G, Sáenz JA, Menjón S, González-Angulo AM. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):507-15.
- Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, Conte PF, Guarneri V. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(1):101-8.
- Foukakis T, Åström G, Lindström L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to characterise a metastatic relapse in breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 10:x349-53.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. 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(16):2784-95.
- Houssami N, Macaskill P, Balleine RL, Bilous M, Pegram MD. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Oct;129(3):659-74. doi: 10.1007/s10549-011-1632-x. Epub 2011 Jun 23.
- Ibrahim T, Farolfi A, Scarpi E, Mercatali L, Medri L, Ricci M, Nanni O, Serra L, Amadori D. Hormonal receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: clinical impact. *Oncology.* 2013;84(3):150-7.
- Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, Bergh J. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2601-8.
- Mannocci A, De Feo E, De Waure C, Specchia ML, Gualano MR, Barone C, Ricciardi W, La Torre G. Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. *Tumori.* 2010;96(3):385-91.
- McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs.* 2002;62(1):209-43.
- Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, *et al.* Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res* 2010; 12: R92.

- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Pérez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-45.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La sobreexpresión de RE/RP es un importante marcador pronóstico y predictivo (se asocia con el resultado del tratamiento hormonal de las pacientes), por lo que la adecuada determinación de la expresión de RE/RP permite identificar a las pacientes que se beneficiarán del tratamiento hormonal (Hammond 2010).

La amplificación del gen HER2 se observa en el 18 al 20% de cánceres de mama, y se asocia con el resultado del tratamiento de estas pacientes, por lo que es un importante marcador predictivo del beneficio de la terapia diana con trastuzumab y, por tanto, debe ser determinado en todas la mujeres con cáncer de mama (Wolff 2007). Los resultados se podrían extrapolar a otros agentes anti-HER2.

Multitud de estudios retrospectivos han mostrado una amplia variedad en la estimación de las discordancias que se producen en la determinación de la expresión de RE/RP y del HER2 entre el tumor primario y las metástasis. Un análisis conjunto de dos estudios prospectivos ha cuantificado esta discordancia en el 12,6% para RE, el 31,2% para RP y el 5,5% para el HER2 (Foukakis 2012, Amir 2012). En el caso del HER2 un metaanálisis ha cuantificado esta discordancia en el 5,5%, y ha identificado un mayor porcentaje de discordancias en aquellos estudios que compararon muestras de tumores primarios con muestras de metástasis a distancia que en los estudios que las compararon con muestras de metástasis en los ganglios linfáticos (Houssami 2011).

Calidad baja

Un estudio prospectivo valoró los cambios en los receptores entre el tumor primario y la metástasis tras una evaluación cegada, mostrando cambios en el HER2, RE y RP del 3, el 13 y el 28% de las determinaciones realizadas por un laboratorio centralizado. El cambio en la determinación llevó a un cambio de actitud terapéutica en el 8% de las pacientes (Dueñas 2014).

Calidad baja

RECOMENDACIONES

Se recomienda la determinación de la expresión de los receptores hormonales de estrógeno, progesterona y de HER2 en las recaídas en las que no se disponga de una determinación previa, en los casos de una recaída en que pueda sospecharse la posibilidad de un segundo primario, y en los casos de recaída en pacientes que han tenido más de un tumor con diferente fenotipo.

Fuerte

Se sugiere la determinación de la expresión de los receptores hormonales y de HER2 en las recaídas con una alta sospecha de discordancia, o en los casos en los que el curso clínico parece discordante con el fenotipo inicial del tumor (por ejemplo, recaídas precoces/agresivas de tumores luminales, o recaídas tardías/indolentes en tumores no luminales).

Débil

2.2. Estudio de extensión

2.2.1. Diagnóstico por imagen

4 ¿Cuáles son las pruebas de imagen (TAC toracoabdominopélvico, TAC/RMN cerebral, gammagrafía ósea, PET/TAC) que deben realizarse para completar el estudio de extensión en una paciente con sospecha de enfermedad metastásica?

La presencia de enfermedad avanzada o metastásica en personas con un diagnóstico y tratamiento previos de cáncer de mama puede sospecharse si aparecen signos o síntomas tan diversos como dolor óseo, disnea, dolor abdominal o anorexia, dependiendo del órgano u órganos afectados por la enfermedad metastásica. Aunque la exploración diagnóstica inicial depende de los signos y síntomas que orientan a la localización de la enfermedad metastásica, para el estudio de confirmación y extensión se utiliza una combinación de diferentes técnicas diagnósticas, además del uso de marcadores biológicos.

Las pruebas de imagen más utilizadas dependen de la sospecha inicial de enfermedad avanzada o metastásica:

- Afectación ósea: radiografía convencional, tomografía computarizada (TC) o gammagrafía ósea, resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET).
- Afectación pulmonar: radiografía convencional, TC.
- Afectación hepática: ecografía, TC, RM.
- Afectación cerebral: TC, RM.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha identificado una revisión sistemática (Pan 2010) que evaluó el rendimiento diagnóstico de diferentes pruebas de imagen: ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía y tomografía por emisión de positrones.

La revisión incluyó 42 estudios en los que estas pruebas se utilizaron solas o en combinación (pero no de forma secuencial) en la evaluación del cáncer de mama recurrente o metastásico (la mayoría a partir de una sospecha clínica de enfermedad metastásica, aunque no distingue las localizaciones). Los resultados de las pruebas se validaban con el seguimiento clínico y/o histopatológico (de al menos 6 meses). Los estudios incluidos tenían

un diseño tanto prospectivo como retrospectivo. El espectro de pacientes fue también variable por lo que respecta al grado de sospecha para la realización de estudios de imagen. En algunos de los estudios incluidos, la unidad de análisis no fue el paciente sino la lesión. Los resultados que proporciona esta revisión son en comparación con el seguimiento clínico y no ofrece comparaciones directas de diferentes pruebas de imagen.

Adicionalmente se ha localizado un informe de evaluación de tecnologías (Pennant 2010) que evaluó el rendimiento diagnóstico del PET con o sin TC para la detección de recurrencia en el cáncer de mama. El informe incluye un total de 28 estudios en los que el PET/TC se compara de forma directa e indirecta con pruebas de imagen convencionales, con resonancia magnética o con el PET sin TC. El patrón de referencia fue el seguimiento clínico y/o histopatológico (de al menos 6 meses).

Ecografía

La revisión sistemática de Pan 2010 incluyó 10 estudios de rendimiento diagnóstico (con un total de 2.388 pacientes), la mayoría con un diseño prospectivo (menos de la mitad de los estudios con evaluación cegada). Los estudios mostraron resultados heterogéneos y con un importante sesgo de publicación.

Los resultados conjuntos mostraron una sensibilidad y especificidad de 0,857 (IC95% 0,804 a 0,899) y de 0,962 (IC95% 0,954 a 0,970), respectivamente. El OR diagnóstico fue de 40,93 (IC95% 18,29 a 91,57).

Calidad baja

Tomografía computarizada

Pan 2010 incluyó 8 estudios de rendimiento diagnóstico (con un total de 666 pacientes), la mayoría con un diseño retrospectivo. La mayoría de los estudios incluyó una evaluación cegada de los resultados. Los estudios mostraron resultados heterogéneos y un importante sesgo de verificación y de publicación.

Los resultados conjuntos mostraron una sensibilidad y especificidad de 0,848 (IC95% 0,811 a 0,881) y de 0,753 (IC95% 0,692 a 0,807), respectivamente. El OR diagnóstico fue de 13,62 (IC95% 4,89 a 37,95).

Calidad baja

Resonancia magnética

Esta misma revisión sistemática (Pan 2010) incluyó 11 estudios de rendimiento diagnóstico (con un total de 861 pacientes), de tipo prospectivo y retrospectivo. La mayoría de los estudios incluyó una evaluación cegada de los resultados. Los estudios mostraron resultados heterogéneos, con un importante sesgo de verificación y de publicación.

Calidad baja

Los resultados conjuntos mostraron una sensibilidad y especificidad de 0,95 (IC95% 0,923 a 0,970) y de 0,929 (IC95% 0,902 a 0,950), respectivamente. El OR diagnóstico fue de 131,78 (IC95% 70,93 a 244,81).

Calidad baja

Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)

La revisión sistemática de Pan 2010 incluyó 7 estudios de rendimiento diagnóstico de tipo prospectivo y retrospectivo (con un total de 340 pacientes), que valoró indistintamente estudios en recidiva o metástasis. Aunque la revisión no proporciona con detalle todas las características, los estudios evaluados realizaron un SPECT con evaluación de la mama o una gammagrafía. La mayoría de los estudios incluyó una evaluación cegada de los resultados. Los estudios mostraron resultados homogéneos con un sesgo de verificación moderado-bajo y un sesgo de publicación importante.

Calidad baja

Los resultados conjuntos mostraron una sensibilidad y especificidad de 0,90 (IC95% 0,853 a 0,937) y de 0,798 (IC95% 0,715 a 0,866), respectivamente. El OR diagnóstico fue de 29,42 (IC95% 14,88 a 58,16).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La revisión sistemática de Pan 2010 incluyó 21 estudios de rendimiento diagnóstico (con un total de 1.356 pacientes), de tipo prospectivo y retrospectivo. Los estudios evaluaron el uso del PET con o sin el uso de TC (para la localización de la lesión). La mayoría de los estudios incluyó una evaluación cegada de los resultados. Los estudios mostraron resultados homogéneos con un considerable sesgo de verificación y de publicación.

Calidad baja

Los resultados conjuntos mostraron una sensibilidad y especificidad de 0,953 (IC95% 0,937 a 0,965) y de 0,863 (IC95% 0,824 a 0,895), respectivamente. El OR diagnóstico fue de 106,88 (IC95% 68,10 a 167,73).

PET frente a pruebas de imagen convencionales

El informe de evaluación de tecnologías de Pennant 2010 incluye 10 estudios en los que se evalúa el rendimiento diagnóstico del PET y las pruebas de imagen convencionales (que incluyen radiografía convencional, ecografía, TC o una combinación de las mismas) frente al seguimiento clínico e histopatológico durante al menos 6 meses. En la mayoría de estudios hubo dudas respecto a la evaluación cegada y en la mitad de los estudios hubo riesgo de sesgo de verificación.

Calidad baja

Los 10 estudios que aportaron comparaciones directas (basadas en pacientes) mostraron una sensibilidad conjunta para el PET y las pruebas de imagen convencionales de 0,89 (IC95% 0,83 a 0,93) y de 0,79 (IC95% 0,72 a 0,85), respectivamente; y una especificidad conjunta para el PET y las pruebas de imagen convencionales de 0,93 (IC95% 0,83 a 0,97) y de 0,83 (IC95% 0,67 a 0,92), respectivamente. Los resultados mostraron una importante variabilidad entre los estudios.

Calidad baja

PET/TC frente a pruebas de imagen convencionales

El informe de evaluación de tecnologías de Pennant 2010 incluye 4 estudios en los que se evalúa el rendimiento diagnóstico del PET/TC y las pruebas de imagen convencionales (que incluyen radiografía convencional, ecografía, TC o una combinación de las mismas) frente al seguimiento clínico e histopatológico durante al menos 6 meses. En la mitad de los estudios hubo riesgo de sesgo de verificación y hubo dudas respecto al cegamiento.

Calidad baja

Los 4 estudios que aportaron comparaciones directas (basadas en pacientes) mostraron una sensibilidad conjunta para el PET/TC y las pruebas de imagen convencionales de 0,95 (IC95% 0,88 a 0,98) y de 0,80 (IC95% 0,65 a 0,90), respectivamente; y una especificidad conjunta para el PET/TC y las pruebas de imagen convencionales de 0,89 (IC95% 0,69 a 0,97) y de 0,77 (IC95% 0,5 a 0,92), respectivamente. Los resultados mostraron una importante variabilidad entre los estudios.

PET/TC frente a RM

El informe de evaluación de tecnologías de Pennant 2010 incluye 3 estudios en los que se evalúa el rendimiento diagnóstico del PET realizado con o sin TC y la resonancia magnética frente al seguimiento clínico e histopatológico durante al menos 6 meses. No se consideró combinar los resultados por las diferencias entre los estudios. No hubo diferencias significativas entre el PET con o sin TC frente a la resonancia magnética por lo que se refiere a los valores de sensibilidad o especificidad, aunque los resultados fueron muy variables.

Calidad baja

PET/TC frente a PET

El informe de evaluación de tecnologías de Pennant 2010 incluye 4 ensayos en los que se evalúa el rendimiento diagnóstico del PET realizado conjuntamente con TC y el PET frente al seguimiento clínico e histopatológico durante al menos 6 meses. En la mayoría de los estudios hubo riesgo de sesgo de verificación.

Calidad moderada

Los 4 estudios que aportaron comparaciones directas (basadas en pacientes) mostraron una sensibilidad conjunta para el PET/TC y el PET de 0,96 (IC95% 0,9 a 0,98) y de 0,85 (IC95% 0,77 a 0,91), respectivamente, y una especificidad conjunta para el PET/TC y el PET de 0,89 (IC95% 0,74 a 0,96) y de 0,82 (IC95% 0,64 a 0,92), respectivamente.

Calidad moderada

La calidad global de la evidencia fue baja debido principalmente a limitaciones en el diseño de los estudios, resultados heterogéneos y sesgo de publicación en la mayoría de los análisis. Además, estas pruebas se realizan habitualmente de forma combinada.

En la revisión de Pan 2010 la resonancia magnética y el PET mostraron los valores de sensibilidad más elevados, y significativamente superiores a los de la ecografía, TC y SPECT. Por otro lado, la ecografía y la resonancia magnética mostraron los valores de especificidad más elevados y significativamente superiores a los de la tomografía computarizada, SPECT y el PET.

A partir de los valores proporcionados por esta revisión sistemática, se observa que hubo diferencias considerables en el riesgo pre-prueba que fue del 10% en los estudios que evaluaron la ecografía o del 71% en los estudios que evaluaron el PET. Estas diferencias ponen de relieve que pruebas como la ecografía se realizan en personas con baja sospecha de enfermedad, a diferencia del PET, que se realiza en personas con una elevada sospecha de enfermedad. Dado que el objetivo de estas pruebas no es realizarlo en personas con baja sospecha de recurrencia o metástasis (cribado), para el cálculo de los resultados absolutos se ha establecido un riesgo uniforme del 50% en todos los casos.

Calidad moderada

En base a esta estimación, la resonancia magnética y el PET muestran el mayor porcentaje de pruebas verdaderamente positivas y el menor de pruebas falsamente negativas. Por otro lado, la TC y el SPECT mostraron un elevado porcentaje de resultados falsamente positivos, implicando la realización de otras pruebas más invasivas y posibles tratamientos innecesarios.

Los resultados de las comparaciones directas del informe de evaluación de tecnologías de Pennant 2010 muestran que el PET con o sin TC en comparación con las pruebas convencionales reduce el porcentaje de falsos positivos y falsos negativos de forma similar. La reducción de falsos negativos es especialmente relevante en un escenario de alta sospecha diagnóstica. En comparación con el PET, el PET/TC, en un escenario de alta sospecha diagnóstica, reduce de forma importante los resultados falsamente negativos.

Bibliografía

- Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goldstein LJ, Gradishar WJ, Hayes DF, Hudis CA, Isakoff SJ, Ljung BM, Mankoff DA, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Pierce LJ, Reed EC, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Theriault RL, Ward JH, Wolff AC, Zellars R, Kumar R, Sheard DA; National Comprehensive Cancer Network. Metastatic breast cancer, version 1.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 1;10(7):821-9.
- NCCN Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. USA. 2014.
- Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(7):1007-22.
- Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, Andronis L, Arvanitis T, Deeks J, Hyde C. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/TAC) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess.* 2010 Oct;14(50):1-103.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Para la detección de enfermedad avanzada o metastásica en personas con un diagnóstico previo de cáncer de mama y sospecha de metástasis, la resonancia magnética y el PET mostraron valores de sensibilidad significativamente superiores a los de la ecografía, TC y SPECT. Por otro lado, la ecografía y la resonancia magnética mostraron valores de especificidad significativamente superiores a los de la tomografía computarizada, SPECT/gammagrafía de mama y el PET. La revisión de la literatura evaluada no realizó especificaciones del rendimiento de las pruebas dependiendo de la localización de las lesiones (Pan 2010).

Calidad baja

En un escenario de moderada sospecha de enfermedad avanzada (más del 50% resultante de pruebas previas), la resonancia magnética y el PET mostraron el menor porcentaje de falsos negativos. Por otro lado, la TC y el SPECT mostraron un elevado porcentaje de resultados falsamente positivos. Los distintos estudios analizados mostraron unos riesgos pre-prueba muy variables, del 10 al 71% (Pennant 2010).

Calidad baja

En un escenario de alta sospecha de enfermedad avanzada, el PET con o sin TC tiene un elevado potencial para detectar enfermedad y reduce los resultados falsamente negativos en comparación con las pruebas convencionales, aunque estos pueden llegar a ser del 9% (Pennant 2010).

La guía de práctica clínica del NCCN recomienda como estudio de extensión de la enfermedad metastásica la realización de una analítica y examen físico, y las siguientes pruebas de imagen: TC torácico, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y radiografía de las partes del cuerpo en las que haya dolor o de huesos grandes. Opcionalmente sugieren considerar la realización de un TC o RM abdominal. El uso del PET con contraste o del PET/TC solamente debería considerarse en aquellos casos en los que las pruebas de imagen habituales presentan resultados equívocos (Carlson 2012, NCCN 2014).

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La calidad global de la evidencia fue baja debido principalmente a limitaciones en el diseño de los estudios (algunos con diseño retrospectivo o con evaluación de los resultados no cegada; el espectro de pacientes fue poco representativo; las técnicas empleadas fueron variables o hubo posibilidad de sesgo de verificación). Los resultados mostraron una elevada heterogeneidad y presentaron sesgo de publicación en la mayoría de los análisis. También existe una elevada incertidumbre con el valor de los estudios y su relación con las variables relevantes para los pacientes, y poca información determinante para conocer el rendimiento de las pruebas dependiendo de la localización de las metástasis.

El rendimiento diagnóstico similar de las pruebas que complementan el estudio de extensión (resonancia magnética, PET/TC, TC o SPECT), así como su indicación dependiendo de las características y la localización de las metástasis, no permiten considerar ninguna de ellas de manera predominante, aunque la tomografía computarizada es la más usada rutinariamente.

En la formulación de las recomendaciones de esta pregunta clínica, el Grupo de Trabajo ha partido de una perspectiva clínica, por lo que no ha considerado los costes y el uso de recursos un factor determinante. El principal impacto en los costes y uso de recursos relacionado con el diagnóstico y pruebas de imagen es competencia del proveedor de servicios sanitarios, que debe considerar qué centros (según tamaño, área de influencia, etc.) deben disponer de la adecuada tecnología (y la infraestructura correspondiente).

Los valores y preferencias de las pacientes no se han considerado un factor determinante para las recomendaciones de esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En personas con antecedentes de cáncer de mama y sospecha de enfermedad metastásica, dependiendo de la localización y tipo de lesión, se recomienda la práctica de alguna de las siguientes pruebas diagnósticas: tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía y/o radiografía ósea. Se sugiere utilizar el PET/TC en los casos de duda para completar el estudio de extensión.

Fuerte

El Grupo de Trabajo destaca que, en determinadas situaciones, la combinación de más de una técnica puede aumentar el rendimiento diagnóstico.

✓

2.2. Estudio de extensión

2.2.2. Factores pronósticos y marcadores biológicos

5 En cáncer de mama metastásico, ¿existe algún sistema para clasificar de manera relevante a las pacientes por subgrupo pronóstico?, ¿qué impacto tiene este aspecto en la selección terapéutica?

6 ¿Qué marcadores tumorales (marcadores biológicos, células tumorales circulantes CTC) deberían realizarse para completar el estudio de una paciente con enfermedad metastásica?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha localizado un documento de consenso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que ofrece un conjunto de recomendaciones sobre la determinación y el uso de distintos marcadores tumorales para el cáncer de mama tanto en estadios precoces como en enfermedad metastásica (Harris 2007). Las recomendaciones están basadas en la lectura crítica de estudios de factores pronóstico localizados en una búsqueda sistemática de la literatura en idioma inglés hasta el año 2007. Este documento es la actualización de uno previo del año 2000.

Los estudios valorados para el desarrollo de este documento de ASCO son en su mayoría retrospectivos y con claras limitaciones metodológicas. Salvo en el caso de los marcadores, para los que se ha determinado una plausibilidad biológica como factor pronóstico, en el resto de apartados se ha clasificado la calidad de la evidencia como baja. Los datos que se muestran a continuación se limitan a evaluar aquellos marcadores que se han probado en personas con enfermedad avanzada o metastásica. En la mayoría de los casos la evidencia procede de estudios retrospectivos, que aportan una baja confianza a los resultados y que limitan la fuerza de las recomendaciones para la mayoría de los marcadores descritos.

Determinación de CA 15.3 y CA 27.29

Diferentes estudios han mostrado que unos valores elevados de estos dos marcadores pueden predecir la aparición de síntomas o la recurrencia detectada mediante pruebas diagnósticas en personas que han recibido tratamiento para el cáncer de mama precoz con 5 a 6 meses de antelación. Un estudio que evaluó el marcador CA 27.29 en personas con cáncer de mama metastásico mostró niveles elevados en el 81% de las pacientes. En promedio, las pacientes en progresión mostraron un incremento del 32% en los niveles, mientras que los pacientes con enfermedad estable o con respuesta mostraron un descenso del 19% (Harris 2007).

Calidad baja

Determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA)

Los estudios realizados en personas con cáncer de mama metastásico muestran que los valores del CEA se elevan menos frecuentemente (alrededor de un 60% de los casos) que los valores de CA 15.3 y CA 27.29 (alrededor del 75 al 90% de los casos). Los resultados no son concluyentes respecto a la positividad del CEA en personas con negatividad de otros marcadores como CA 15.3 y CA 27.29. Durante las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento, los valores de CEA pueden presentar falsas elevaciones (Harris 2007).

Calidad baja

Determinación de los receptores estrogénicos y de progesterona

Esta determinación se realiza en el tejido tumoral y no en plasma, como los marcadores previos. Los receptores estrogénicos y probablemente los de progesterona se han asociado a un pronóstico favorable en las pacientes con cáncer de mama (primario o metastásico) que reciben tratamiento hormonal. Estos son factores pronósticos asociados a un pronóstico favorable independiente del tratamiento, y, por otro lado, son factores predictores de respuesta al tratamiento endocrino.

Estos tratamientos impiden la acción de los estrógenos sobre las células tumorales bloqueando o compitiendo por los receptores. En ensayos clínicos aleatorizados, estos tratamientos se han asociado a una reducción significativa de la mortalidad. La gran mayoría de los ensayos clínicos realizados con hormonoterapia incorporan la determinación de receptores estrogénicos y de progesterona (Harris 2007).

Calidad alta

Determinación de HER2

Algunos análisis retrospectivos de ensayos clínicos han mostrado resultados dispares respecto a la respuesta a la quimioterapia con taxanos en personas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Diversos estudios en cáncer de mama metastásico luminal tratado con hormonoterapia han mostrado que la presencia del dominio extracelular de HER2 circulante en plasma se asocia a menor respuesta, menor tiempo hasta la progresión y peor supervivencia, aunque los análisis fueron retrospectivos. Además, la presencia del dominio extracelular de HER2 circulante en plasma se ha asociado a la sobreexpresión de HER2 propia de los tumores HER2. Por otro lado, la parte extracelular de este receptor HER2 es la diana de ciertos tratamientos biológicos.

Los diferentes ensayos clínicos realizados en personas con cáncer de mama precoz o avanzado que han mostrado un beneficio significativo con la administración de trastuzumab incluyeron a mujeres con positividad al marcador HER2. Adicionalmente, un ensayo clínico aleatorizado en personas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo mostró que se beneficiaron del tratamiento con lapatinib añadido a capecitabina (Harris 2007).

Calidad alta

Determinación de células tumorales circulantes

Se ha localizado una revisión sistemática posterior a la publicación de la guía ASCO que incluyó 49 estudios observacionales en los que se evaluaba el valor pronóstico de la determinación de células tumorales circulantes respecto a la progresión de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama precoz y avanzada (Zhang 2012).

La revisión incluyó 22 estudios (3.069 pacientes) con enfermedad metastásica. La determinación de células tumorales circulantes se realizó durante el tratamiento, tras el tratamiento o sin tratamiento. La mayoría usaron la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o el Cell-Search Assay como método de determinación. En enfermedad metastásica el punto de corte más usado como factor pronóstico fue la detección de 5 células por 7,5 ml de sangre. Los análisis mostraron un posible sesgo de publicación para los estudios que evaluaron progresión, pero no para los que evaluaron supervivencia.

Para la supervivencia libre de progresión la revisión incluyó 12 estudios en personas con enfermedad metastásica. La positividad de células tumorales circulantes se asoció a mayor riesgo de progresión (HR 1,78; IC95% 1,52 a 2,09), con resultados heterogéneos. Para la supervivencia global se incluyeron 19 estudios en personas con enfermedad metastásica. La positividad de células tumorales circulantes se asoció a un aumento significativo de la mortalidad (HR 2,33; IC95% 2,09 a 2,60), con resultados homogéneos.

Calidad baja

Bibliografía

- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
- Zhang L, Riethdorf S, Wu G, Wang T, Yang K, Peng G, Liu J, Pantel K. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5701-10.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Las mujeres con cáncer de mama metastásico presentan valores de CA 15.3 y de CA 27.29 elevados hasta en el 80% de los casos (frente al 10% en la enfermedad precoz). Las elevaciones de CA 15.3 y de CA 27.29 pueden predecir con 5 a 6 meses de antelación la presencia de síntomas de recaída en personas con cáncer de mama precoz. También pueden observarse valores elevados de CEA, aunque con menos frecuencia que los anteriores marcadores (Harris 2007).

Calidad baja

Los niveles elevados de CA 15.3 y CEA se asocian a peor pronóstico en cáncer de mama metastásico (Harris 2007).

Calidad baja

En pacientes con cáncer de mama metastásico, la expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona se asocia a mejor pronóstico (supervivencia libre de progresión y global) (Harris 2007).

Calidad alta

En pacientes con cáncer de mama metastásico, la expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona se asocia a beneficio de la hormonoterapia (antiestrógenos, inhibidores de la aromataasa, análogos de la LH-RH) (Harris 2007).

Calidad alta

En pacientes con cáncer de mama metastásico que no han recibido tratamiento, la sobreexpresión/amplificación de HER2 se asocia a peor pronóstico (supervivencia libre de progresión y global). Del mismo modo, se asocia a beneficio del tratamiento con inhibidores específicos (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1), y a un mejor pronóstico en la época de la terapia dirigida (Harris 2007).

Calidad alta

En pacientes con cáncer de mama metastásico, la sobreexpresión/amplificación de HER2 no se asocia a evidencia de mayor eficacia de taxanos respecto a antracíclinas (Harris 2007).

Calidad baja

No existe suficiente evidencia hasta el presente que apoye que la determinación de niveles séricos de HER2 tenga valor como biomarcador en el manejo de pacientes con cáncer de mama (Harris 2007).

Calidad baja

En personas con cáncer de mama metastásico, la presencia de 5 células tumorales circulantes por 7,5 ml de sangre se ha asociado a mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de mortalidad (Zhang 2012).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La evidencia respecto a la determinación de CA 15.3, CA 27.29 y CEA procede de estudios retrospectivos o análisis retrospectivos de ensayos clínicos, en algunos casos con factores de confusión que limitan la interpretación de los resultados.

En su conjunto, la calidad de la evidencia para la determinación de células tumorales circulantes es baja. Se localizó una revisión sistemática de ensayos observacionales que no incluyó una evaluación de la calidad de los estudios, por lo que no se puede descartar que una parte de estos presenten diferentes fuentes de sesgo. Los análisis conjuntos de los resultados combinaron diferentes tipos de métodos analíticos, diferentes puntos de corte para la determinación del número de células circulantes o diferentes momentos de determinación. Esto condicionó que los resultados relacionados con la progresión de la

enfermedad fueran muy variables; hubo, además, sesgo de publicación. Por el contrario, los resultados de supervivencia fueron homogéneos y sin un potencial sesgo de publicación.

Existen dudas respecto a los beneficios que aporta la determinación de ciertos marcadores como el CA 15.3, CA 27.29 y CEA o la determinación de células tumorales circulantes en personas con enfermedad avanzada o metastásica por lo que respecta a la actitud terapéutica que se debe adoptar, y el impacto que puede tener en la paciente conocer estos resultados y su significado pronóstico.

RECOMENDACIONES

En mujeres con cáncer de mama metastásico se recomienda la determinación de receptores hormonales en el tumor primario y/o en la metástasis con el objetivo de planificar el tratamiento.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico se recomienda la determinación de HER2 en el tumor primario y/o en la metástasis con el objetivo de planificar el tratamiento.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico que reciben tratamiento, se sugiere la determinación de CA 15.3 y/o CA 27.29, conjuntamente con una exploración física, anamnesis y otras pruebas de imagen, para evaluar la respuesta al tratamiento.

Débil

En mujeres con cáncer de mama metastásico que reciben tratamiento, se sugiere la determinación de CEA, conjuntamente con una exploración física, anamnesis y otras pruebas de imagen, para evaluar la respuesta al tratamiento tras las primeras 4 a 6 semanas

Débil

En mujeres con cáncer de mama metastásico se sugiere no realizar una determinación del dominio extracelular de HER2 circulante como factor predictivo de respuesta al tratamiento.

Débil

Se sugiere no utilizar de manera rutinaria la determinación de células tumorales circulantes como factor pronóstico.

Débil

3. Tratamiento de la enfermedad metastásica

7 ¿La participación en un ensayo clínico tiene algún impacto en el curso de la enfermedad?

No está claro el beneficio clínico resultante de la participación de las pacientes en estudios clínicos. Diferentes autores han señalado que los participantes en estudios experimentales enfrentan riesgos adicionales respecto a los que siguen tratamiento convencional, mientras otros señalan que, por el contrario, estos participan de los beneficios de manera más expeditiva (Vist 2008). Diversas revisiones reportan conclusiones contradictorias y una alta variabilidad en la información analizada.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han identificado dos revisiones de la literatura publicadas recientemente que evalúan los efectos de la participación en ensayos clínicos desde dos perspectivas diferentes. La revisión sistemática de Vist 2008 evalúa el tema comparando pacientes dentro y fuera de estudios experimentales que recibieron el mismo tratamiento (experimental o control), mientras que la revisión de Clarke 2011 evalúa si existen efectos beneficiosos para los pacientes relacionados con ser atendidos por personal o instituciones participantes de forma activa en estudios de investigación clínica. Ambas revisiones incluyeron estudios con participantes con cualquier patología y, entre ellos, algunos pacientes con cáncer. La revisión de Vist 2008 incluyó un estudio en pacientes con cáncer de mama no metastásico (Blichert-Toft 1988), y la de Clarke 2011, un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo (Janni 2006), que quedan fuera del alcance de esta guía.

Por otro lado, una revisión narrativa de la literatura (Peppercorn 2004) discutió sobre los resultados obtenidos por los pacientes con cáncer tratados en el seno de ensayos clínicos frente a los tratados en otros contextos. De los 26 estudios incluidos en esta revisión, la mayoría tuvieron un diseño de cohorte retrospectiva, y de los cuatro estudios que incluyeron mujeres con cáncer de mama, ninguno de ellos aportaba datos sobre la enfermedad metastásica. En términos generales, los estudios tenían limitaciones relacionadas con la selección de los pacientes y el control de los factores de confusión en los grupos de pacientes que no participaron en ensayos. De los 8 estudios que incluyeron controles similares a los pacientes incluidos en ensayos clínicos, solamente 3 mostraron mejores resultados entre

los participantes en un ensayo. Por este motivo, los autores del estudio aseguraron que las pruebas científicas sobre el beneficio derivado de la participación en un ensayo clínico son insuficientes. De todos modos, defendieron la participación en un ensayo en base al incuestionable valor de los ensayos clínicos para la mejora del tratamiento de futuros pacientes.

A continuación se resumen los principales resultados de las revisiones sistemáticas de Vist 2008 y Clarke 2011.

Efecto en pacientes tratados de manera similar dentro y fuera de un ensayo clínico

La revisión de Vist 2008 evaluó el impacto de la participación en un ensayo clínico comparando pacientes tratados con las mismas intervenciones y tratamientos, independientemente de los resultados individuales de efectividad de cada estudio. Para ello, los autores incluyeron ensayos clínicos y estudios de cohortes. Los participantes dentro de los ensayos clínicos se compararon con pacientes que rechazaron participar en el mismo ensayo clínico, pacientes no invitados a participar en el mismo ensayo, pacientes aleatorizados a no participar en el mismo ensayo, así como pacientes elegibles que no fueron incluidos dentro del ensayo.

Al finalizar la selección de los estudios, se contó con cinco ensayos clínicos aleatorizados con un total de 412 pacientes y 80 cohortes con un total de 86.362 pacientes. Para reportar los resultados, se agruparon los desenlaces principales de cada estudio acorde con su naturaleza dicotómica o continua. Asimismo, se evaluó la mortalidad como desenlace importante de esta revisión.

Para los desenlaces dicotómicos, se analizaron 98 comparaciones, las cuales no pudieron ser agrupadas por medio de metaanálisis debido a la heterogeneidad general entre los procedimientos comparados y sus poblaciones de interés. Los autores reportaron un intervalo de confianza para el riesgo relativo (RR) agrupado desde 0,93 a 1,06. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 85 de las 98 comparaciones analizadas, mientras que 8 de ellas mostraron resultados más favorables para los pacientes dentro de los ensayos clínicos y 5 de ellas para los pacientes fuera de los ensayos clínicos controlados. Los RR obtenidos variaron desde 0,39 a 9.

En relación con los desenlaces continuos, se analizaron 38 comparaciones con una heterogeneidad moderada. Los autores reportaron un intervalo de confianza para la diferencia estandarizada de medias desde -0,05 a 0,11. En 30 de las 38 comparaciones analizadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los grupos evaluados, mientras que 3 de ellas mostraron resultados más favorables para los pacientes dentro de los ensayos clínicos, y 5 de ellas, para los pacientes fuera de los ensayos clínicos. Las diferencias de medias incluidas variaron desde -0,85 a 1,01.

Calidad muy baja

En relación a la mortalidad, se analizaron 21 estudios, 37 comparaciones con una heterogeneidad considerada como significativa. Los autores reportaron un intervalo de confianza para el RR agrupado desde 0,88 a 1,08. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 34 de las 37 comparaciones analizadas.

Los análisis de subgrupos realizados (incluyendo las razones de no participar en el ensayo, tipos de tratamiento, áreas clínicas y calidad del estudio) no permitieron explicar la heterogeneidad presente en los estudios incluidos. En esta revisión no se evaluaron los efectos adversos asociados a participar o no en un ensayo.

Los autores concluyen que los pacientes participantes en ensayos clínicos presentan desenlaces clínicos similares en comparación con aquellos atendidos con la misma intervención fuera de dichos estudios. Los autores afirman que los resultados de la revisión ponen en duda la afirmación de que los resultados de los ensayos clínicos no son aplicables a la práctica habitual.

Calidad muy baja

Impacto en desenlaces clínicos de ser atendido por personal o instituciones participantes en investigación clínica

La revisión de Clarke 2011 evaluó el efecto del tratamiento dirigido por personal o instituciones relacionadas con investigación clínica en la salud de los pacientes. Para ello, los autores identificaron más de 15.000 registros, e incluyeron aquellos estudios donde se comparaban pacientes asignados a tratamiento dirigido por personal investigador o instituciones investigadoras frente a personal o instituciones sin dicho perfil. El desenlace primario fue la salud general de los pacientes acorde con la definición propia de cada estudio.

En relación con el efecto de ser atendido por personal investigador, los autores identificaron cinco estudios que no fueron agrupados debido a la alta heterogeneidad reportada. Dos de los estudios se clasificaron como controlados, mientras el resto presentó diferencias entre los grupos de participantes comparados. La revisión presenta narrativamente la información de cada estudio, sin presentar las medidas de efecto e intervalos de confianza correspondientes.

En relación con el efecto de ser atendido por instituciones investigadoras, los autores identificaron siete estudios que no fueron agrupados debido a la alta heterogeneidad de los mismos. Cinco de los estudios se clasificaron como controlados, mientras el resto presentó diferencias entre los grupos de participantes comparados. La revisión presenta narrativamente la información de cada estudio, sin presentar las medidas de efecto e intervalos de confianza correspondientes.

Calidad muy baja

En esta revisión no se evaluaron los efectos adversos asociados a ser atendido o no por personal/instituciones investigadoras. Los autores concluyen que no hay efectos superiores o inferiores para los pacientes que son atendidos por personal o instituciones relacionadas con investigación, comparados con los que reciben cuidado estándar.

Calidad muy baja

Bibliografía

- Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen JA, Andresen KW, Axelsson CK, Mouridsen HT, *et al.* A Danish randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Preliminary results. *Acta Oncológica*. 1988;27:671-7.
- Clarke M, Loudon K. Effects on Patients of Their Healthcare Practitioner's or Institution's Participation in Clinical Trials: A Systematic Review. *Trials*. 2011;12-16.
- Janni W, Kiechle M, Sommer H, Rack B, Gauger K, Heinrigs M, Steinfeld D, Augustin D, Simon W, Harbeck N, Friesse K, ADEBAR Study Group: Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers. *Anticancer Research*. 2006;26(5B):3661-7.
- Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet*. 2004;363(9405):263-70.
- Vist GE, Bryant D, Somerville L, Birmingham T, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: MR000009. DOI: 10.1002/14651858.MR000009.pub4.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Las pruebas científicas sobre el beneficio derivado de la participación de los pacientes con cáncer en un ensayo clínico son insuficientes, y prácticamente inexistentes para las pacientes con cáncer de mama metastásico. De todos modos, se debe animar a las pacientes a que participen en los estudios por el valor de los ensayos clínicos para la mejora del tratamiento de futuras pacientes (Peppercorn 2004, Vist 2008).

Calidad muy baja

La literatura científica no ha mostrado que los pacientes que participan en un ensayo clínico obtengan resultados clínicos mejores que los que reciben el mismo tratamiento, pero que no participan en el ensayo clínico controlado, independientemente del problema de salud (Vist 2008).

Calidad muy baja

Los pacientes que reciben tratamiento por personal o instituciones relacionadas con investigación clínica no reciben beneficios adicionales en términos de desenlaces clínicos en salud, comparados con los que reciben atención en otro tipo de instituciones o por personal no investigador (Clarke 2011).

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

No se dispone de estudios que hayan evaluado el posible beneficio de participar en un ensayo clínico en mujeres con cáncer de mama metastásico. Las pruebas disponibles en pacientes con cáncer de mama son escasas, y, en general, los estudios disponibles se limitan a cohortes retrospectivas, con sesgos de selección y un control de los factores de confusión dudoso.

Los beneficios, pero también los riesgos, de la participación o no en un ensayo clínico parecen similares en cuanto a los desenlaces clínicos de importancia para la salud de los pacientes. Los riesgos derivados de la participación no deben ser desestimados, sobre todo cuando se evalúan intervenciones farmacológicas con un perfil importante de efectos adversos. La evidencia tampoco muestra que se obtengan beneficios adicionales cuando el tratamiento de los pacientes es dirigido por personal o instituciones relacionados con investigación.

El Grupo de Trabajo considera que estos resultados permiten afirmar que este balance observado en los ensayos clínicos es aplicable en cierto modo a la práctica clínica. Se insiste en el valor de la investigación mediante ensayos clínicos para conocer la utilidad de determinados procedimientos de eficacia desconocida. Por otro lado, en algunas ocasiones la participación en un ensayo clínico es la única manera de acceso a determinados tratamientos.

RECOMENDACIONES

Se recomienda invitar a las pacientes a participar en ensayos clínicos para avanzar en el conocimiento y mejorar el tratamiento de futuras pacientes.

Fuerte

Las pacientes que deseen participar en un ensayo clínico deben ser informadas de los riesgos y beneficios que conlleva su participación, así como de cualquier ventaja o desventaja relacionada con su participación.

Fuerte

3.1. Tratamiento sistémico

3.1.1. Tratamiento hormonal en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo

8 En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de primera línea se indicaría?

En pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos, el objetivo principal del tratamiento consiste en la reducción de los niveles de estradiol hasta lograr rangos postmenopáusicos (Yao 2011). En este sentido, el manejo quirúrgico (ovariectomía) ha sido clásicamente considerado como una buena opción terapéutica. Durante la década de los años 80 y 90, algunos estudios demostraron que la eficacia de la ovariectomía era similar al manejo farmacológico con antagonistas de los receptores de estrógeno (Boccardo 1994, Crump 1997), así como con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) (Jonat 1995, Taylor 1998). Actualmente, otros fármacos, como los inhibidores de la aromataasa en combinación con goserelina o tamoxifeno en combinación con la supresión ovárica, también son considerados como parte del tratamiento habitual (NICE 2009, NCCN 2012).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han identificado los siguientes estudios:

Tamoxifeno en monoterapia

Un metaanálisis con datos de pacientes individuales (Crump 1997) incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados con un diseño cruzado (220 pacientes) que evaluaron la eficacia de tamoxifeno a dosis de 20-40 mg/día frente a la ablación ovárica (quirúrgica/radioterápica). Por otro lado, una revisión narrativa (Sunderland 1991) identificó 12 ensayos clínicos sin grupo control que evaluaron la eficacia de tamoxifeno a diferentes dosis (20-120 mg/día) en 285 pacientes premenopáusicas. Se confirmó la positividad de los receptores hormonales en el 11% (31) de las pacientes.

Comparado con la ovariectomía/radiación, el tratamiento con tamoxifeno parece asociarse a similar supervivencia (4 ensayos clínicos aleatorizados; 220 pacientes; HR 0,94; IC95% 0,72 a 1,24; $p=0,72$).

Calidad moderada

Comparado con la ovariectomía/radiación, el tratamiento con tamoxifeno parece asociarse a similar supervivencia libre de progresión (4 ensayos clínicos aleatorizados; 220 pacientes; HR 0,86; IC95% 0,65 a 1,14; $p=0,32$). Frente a la ovariectomía/radiación, el tratamiento con tamoxifeno resultaría en 28 progresiones menos durante 7 años de seguimiento por cada 1.000 mujeres tratadas.

La respuesta al tratamiento con tamoxifeno parece ser alta en pacientes con receptores hormonales positivos (12 estudios; 45% de tasa de respuesta; p =no descrito).

Calidad muy baja

Los estudios refieren que el tratamiento con tamoxifeno fue bien tolerado. No evaluaron la toxicidad ni los efectos adversos.

Agonistas de la LH-RH en monoterapia (goserelina)

Un ensayo clínico aleatorizado evaluó el tratamiento con goserelina 3,6 mg cada 28 días (69 mujeres) frente a la ovariectomía quirúrgica (67 mujeres). La mayoría de pacientes no había recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno previamente (94 y 99%). Todas las participantes incluidas presentaban receptores hormonales positivos. El estudio terminó de forma prematura debido a la ausencia de diferencia en la supervivencia entre ambos grupos (Taylor 1998).

Un ensayo clínico de fase II evaluó el tratamiento con goserelina 3,6 mg cada 28 días en 134 pacientes. Todas las pacientes presentaron receptores hormonales positivos o desconocidos. Además de goserelina, 42 pacientes recibieron quimioterapia y 9 tamoxifeno (Kaufman1989).

No se han identificado estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con triptorelina, buserelina, leuprolide o nafarelin en monoterapia.

Comparado con la ovariectomía, el tratamiento con goserelina parece incrementar de forma no significativa la supervivencia, con una mediana de 37 frente a 33 meses, respectivamente (1 ensayo clínico aleatorizado; 136 pacientes; HR 0,80; IC95% 0,53 a 1,20; $p=NS$).

Calidad moderada

Comparado con la ovariectomía, el tratamiento con goserelina parece incrementar de forma no significativa la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 6 frente a 4 meses, respectivamente (1 ensayo clínico aleatorizado; 136 pacientes; HR 0,73; IC95% 0,51 a 1,04; p=NS).

Calidad moderada

El tratamiento con goserelina presenta un bajo porcentaje de efectos adversos grado 3/4 (2 estudios, 186 pacientes; tasa de efectos adversos grado 3/4 del 6% IC95%= no descrito; p=no descrito).

Calidad muy baja

Tamoxifeno en combinación con agonistas de la LH-RH

Dos revisiones narrativas publicadas recientemente (Barrios 2012, Tan 2007) incluyeron un metaanálisis (Klijn 2001) que evaluó la eficacia de tamoxifeno en combinación con agonistas de la LH-RH. No se han identificado otros estudios más actuales que evalúen esta combinación.

El metaanálisis de Klijn 2001, en base a los resultados de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (506 mujeres) evaluó la eficacia del tratamiento combinado con tamoxifeno más agonistas de la LH-RH (goserelina/buserelina) frente a agonistas de la LH-RH en monoterapia. Tres de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos iniciaron el reclutamiento en 1988: dos multinacionales (Jonat 1995, Klijn 2000) y uno en Italia (Boccardo 1994); el cuarto ensayo clínico aleatorizado se inició en Japón en 1994 (la publicación de este estudio no se ha identificado). El 91% de las pacientes no había recibido tratamiento hormonal previo. El metaanálisis se realizó por subgrupos, especificando los resultados para pacientes con receptores hormonales positivos (314 pacientes).

Un estudio observacional que evaluó el tratamiento combinado con tamoxifeno más goserelina en 64 pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos reportó los resultados de eficacia y seguridad (Buzzoni 1995).

Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado se asocia a mayor supervivencia, con una mediana de 2,9 frente a 2,5 años, respectivamente (4 ensayos clínicos aleatorizados; 313 pacientes; HR 0,78; IC95% 0,63 a 0,96; p=0,02). Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado de tamoxifeno más agonistas de la LH-RH resultaría en 39 muertes menos durante los 6,8 años de seguimiento por cada 1.000 mujeres que reciben el tratamiento.

Calidad moderada

Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado se asocia a mayor supervivencia libre de progresión, con una mediana de 8,7 frente a 5,4 meses, respectivamente (4 ensayos clínicos aleatorizados; 313 pacientes; HR 0,7; IC95% 0,58 a 0,85; $p=0,0003$). Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado de tamoxifeno más agonistas de la LH-RH resultaría en 57 progresiones menos durante los 6,8 años de seguimiento por cada 1.000 mujeres que reciben el tratamiento.

Calidad moderada

Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado se asocia a mayor tasa de respuesta al tratamiento (4 ensayos clínicos aleatorizados; 313 pacientes; OR 0,67; IC95% 0,46 a 0,96; $p=0,03$). Comparado con agonistas de la LH-RH en monoterapia, el tratamiento combinado de tamoxifeno más agonistas de la LH-RH resultaría en 93 respuestas más durante los 6,8 años de seguimiento por cada 1.000 mujeres que reciben el tratamiento.

Las pacientes con tratamiento combinado presentan un alto porcentaje de efectos adversos grado 1 o 2 y escasos efectos adversos graves: 1 estudio, 62 pacientes; 74% (42 pacientes) con efectos adversos 1 o 2; 3% (2 pacientes) con efectos adversos graves.

Calidad muy baja

Combinación agonistas de la LH-RH con inhibidores de la aromatasa

Goserelina más letrozol

Un ensayo clínico de fase II evaluó la eficacia de goserelina 3,6 mg cada 28 días más letrozol 2,5 mg oral/día en 35 pacientes premenopáusicas frente a la eficacia en 38 pacientes postmenopáusicas de letrozol en monoterapia. La mediana de seguimiento fue de 27,4 meses (Park 2010). Un estudio observacional retrospectivo evaluó los resultados del tratamiento con goserelina más letrozol en 52 pacientes de un solo hospital sin grupo control. La mediana de seguimiento fue de 31 (3-66) meses; 35 mujeres eran HER2 negativo, 48 habían recibido tratamiento previo con hormono y/o quimioterapia y en 36 casos goserelina más letrozol fue la primera línea de tratamiento hormonal (Yao 2011).

Las pacientes que reciben tratamiento combinado con goserelina más letrozol presentan una mediana de supervivencia de 40 meses (3-66) (2 estudios, 87 pacientes; tasa de supervivencia a los dos años es de 82,5%). En estas mujeres el tiempo hasta la progresión de la enfermedad tuvo una mediana de 9,5 a 10 meses (2-61) (2 estudios, 87 pacientes). Los datos de estos estudios también mostraron que las pacientes que reciben tratamiento combinado con goserelina más letrozol presentan un beneficio clínico considerable (respuesta completa, parcial o estabilización de la enfermedad por un tiempo ≥ 6 meses) (2 estudios, 87 pacientes; tasa de beneficio clínico de 74%). La toxicidad en estas mujeres fue moderada (2 estudios, 87 pacientes; toxicidad grado 1 o 2 de 61%).

Calidad muy baja

Goserelina más anastrozol

Dos ensayos clínicos de fase II, uno europeo (Cheung 2010) y el otro estadounidense (Carlson 2010), evaluaron la eficacia del tratamiento con goserelina 3,6 mg cada 4 semanas más anastrozol 1 mg diario en 36 y 32 pacientes y con un tiempo de seguimiento de 6 y 5 años, respectivamente; 29 tumores eran HER2 negativo en el estudio de Carlson, dato no descrito por Cheung. En todos los casos se trató de primeras líneas de tratamiento hormonal sistémico de la enfermedad metastásica.

Las pacientes que recibieron tratamiento combinado con goserelina más anastrozol presentaron una mediana de supervivencia superior a los 30 meses (rango entre 11,1 y 63 meses) (1 estudio, 32 pacientes), con un tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 8,3-12 meses (rango entre 2 y más de 63 meses) (2 estudios, 68 pacientes). El beneficio clínico (respuesta completa, parcial o estabilización de la enfermedad por un tiempo ≥ 6 meses) del tratamiento combinado con goserelina más anastrozol fue alto (2 estudios, 68 pacientes; tasa de beneficio clínico de 69%; IC95% 53 a 86).

Calidad baja

Bibliografía

- Barrios C, Forbes J, Jonat W, Conte P, Gradishar W, *et al.* The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Annals of Oncology.* 2012;23:1378-86.
- Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, *et al.* Ovarian ablation *versus* goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol.* 1994;5:337-42.
- Buchanan RB, Blamey RW, Durrant KR, *et al.* A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1326-30.
- Buzzoni R, Biganzoli L, Bajetta E, Celho L, Fornasiero A, *et al.* Combination goserelin and tamoxifen therapy in premenopausal advanced breast cancer: a multicentre study by the ITMO group. *British Journal of Cancer.* 1995;71:1111-4.
- Crump M, Sawka C, De Boer G, Buchanan R, Ingle J *et al.* An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen *versus* ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;44:201-10.
- Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, *et al.* A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A:137-42.
- Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, *et al.* Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. German Zoladex Trial Group. *J Clin Oncol.* 1989;7:1113-9.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist *versus* LH-RH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):343-53.

- NICE Guideline. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. UK. 2009.
- NCCN Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. USA. 2012.
- Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, *et al.* Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2705-11.
- Sunderland M, Osborne C. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol.* 1991;9(7):1.283-97.
- Tan S, Wolff A. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *Clinical Breast Cancer.* 2007;7(6):455-64.
- Taylor CW, Green S, Dalton WS, *et al.* Multicenter randomized clinical trial of goserelin *versus* surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptorpositive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1998;16:994-9.
- Yao S, Xu B, Li Q, Zhang P, Yuan P, *et al.* Goserelin plus letrozole as first or second-line hormonal treatment in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Endocrine Journal.* 2011;58(6):509-16.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tamoxifeno en monoterapia

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos, el tratamiento con tamoxifeno, comparado con la ovariectomía/radiación, parece mejorar la supervivencia y la supervivencia libre de progresión (Crump 1997).

Calidad moderada

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con tamoxifeno presenta una tasa de respuesta alta (45%) (Sunderland 1991).

Calidad muy baja

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con tamoxifeno es bien tolerado y no presenta efectos adversos graves (Crump 1997, Sunderland 1991).

Calidad moderada

Agonistas de la LH-RH en monoterapia (goserelina)

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con goserelina, comparado con la ovariectomía, mejora de manera no significativa la supervivencia (mediana de 37 frente a 33 meses) y la supervivencia libre de progresión (mediana de 6 frente a 4 meses) de la enfermedad (Taylor 1998).

Calidad moderada

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con goserelina presenta una baja incidencia (6%) de efectos adversos graves (grado 3/4) (Taylor 1998, Sunderland 1991).

Calidad muy baja

Tamoxifeno en combinación con agonistas de la LH-RH

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con tamoxifeno más análogos de la LH-RH, comparado con análogos de la LH-RH en monoterapia, mejora la supervivencia (mediana de 2,9 años), la supervivencia libre de progresión (mediana de 8,7 meses) y la tasa de respuesta al tratamiento (Klijn 2001).

Calidad moderada

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos el tratamiento con tamoxifeno más análogos de la LH-RH presenta una alta tasa (74%) de efectos adversos leves (grado 1 o 2) (Buzzoni 1995).

Calidad muy baja

Combinación de agonistas de la LH-RH con inhibidores de la aromataza (goserelina más letrozol)

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con goserelina más letrozol ha mostrado una tasa de supervivencia a los dos años del 82,5%, una mediana de tiempo hasta la progresión de 9,5 meses y un beneficio clínico del 74% (Park 2010).

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La mayoría de los estudios disponibles no son ensayos clínicos aleatorizados. Los estudios observacionales o ensayos clínicos de fase II presentan limitaciones en la validez interna y externa de sus resultados, por lo que la calidad de la evidencia es muy baja. Adicionalmente, la mayoría de los estudios evaluados para responder esta pregunta clínica incluyó una muestra pequeña de pacientes con receptores hormonales positivos, lo que condiciona la validez de los resultados.

Los efectos adversos leves (grado 1 o 2) son frecuentes con el uso de tamoxifeno, análogos de la LH-RH e inhibidores de la aromataza. La mayoría de los autores refiere que estos tres tratamientos son bien tolerados y la incidencia de efectos adversos graves (grado 3/4) es baja o nula.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad del tratamiento hormonal en este grupo de pacientes, o estudios sobre sus valores y preferencias.

RECOMENDACIONES

En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico candidatas a hormonoterapia, se recomienda administrar alguna opción de terapia endocrina (análogos de la LH-RH, tamoxifeno, o una combinación de análogos de la LH-RH con tamoxifeno o inhibidores de la aromataza), sin que se pueda recomendar ninguna como preferente.

Fuerte

En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico candidatas a hormonoterapia, se sugiere el tratamiento con tamoxifeno combinado o no con análogos de la LH-RH, como primera línea de tratamiento.

Débil

9 En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de segunda línea se indicaría?

En mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea ha sido evaluado de manera prospectiva en escasos estudios. Solamente se han identificado tres estudios fase II no controlados que basan la pauta de tratamiento principalmente en la combinación de un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (goserelina) con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol) o un antagonista selectivo de los receptores de estrógeno (fulvestrant) (Forward 2004, Bartsch 2012, Nishimura 2013).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han identificado estudios que evalúan:

Combinación de anastrozol más goserelina

- Un estudio observacional (Forward 2004) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con anastrozol 1 mg oral/día más goserelina 3,6 mg cada 4 semanas en 16 pacientes que habían recibido tratamiento previo con goserelina más tamoxifeno.

La tasa de beneficio clínico en el grupo de pacientes tratadas con anastrozol 1 mg oral/día más goserelina 3,6 mg cada 4 semanas parece ser alto (75%) y con una mediana de duración de la respuesta de 15 meses (rango 6-32) (1 estudio, 16 pacientes; tasa de beneficio clínico de 75%). Este estudio no describió efectos adversos clínicamente relevantes, y en ningún caso se discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos (Forward 2004).

Calidad muy baja

- Un ensayo clínico fase II (Nishimura 2013) evaluó la eficacia y seguridad de la misma combinación de anastrozol y goserelina que en el estudio de Forward 2004 en 37 pacientes tratadas previamente con una combinación de un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y tamoxifeno.

El estudio de Nishimura 2013 mostró una tasa de respuesta del 18,9% (IC95% 8 a 35,2) y un beneficio clínico del 62% (IC95% 44,8 a 77,5), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,3 meses. Ninguna de las ocho pacientes que experimentaron efectos adversos tuvo que interrumpir el tratamiento.

Calidad muy baja

Combinación de fulvestrant más goserelina

- Un ensayo clínico de fase II (Bartsch 2012) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con fulvestrant 250 mg intramuscular más goserelina 3,6 mg cada 4 semanas en 26 pacientes, 3 de las cuales eran HER2 positivo. El 69% había recibido tratamiento hormonal previo con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas más goserelina.

La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes tratadas con fulvestrant 250 mg intramuscular más goserelina 3,6 mg cada 4 semanas fue de 6 meses (1 estudio, 26 pacientes; rango de 2 a 75; mediana de 6 meses; IC95% 2,4 a 9,6; p=no descrito) (Bartsch 2012).

La supervivencia global en este grupo de pacientes fue de 32 meses (1 estudio, 26 pacientes; rango de 5 a 84 meses; mediana de 32 meses; IC95% 14,3 a 49,7; p=no descrito), y la tasa de beneficio clínico fue del 44,4% (1 estudio, 18 pacientes; tasa de beneficio clínico del 44,4%; IC95%; p=no descrito).

Respecto a la toxicidad, la proporción de efectos adversos grado 3 en el estudio fue del 8% y la proporción de efectos adversos grado 1 o 2 del 67% (1 estudio, 26 pacientes).

Calidad muy baja

Bibliografía

- Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, De Vries C, Steger G, *et al.* Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer.* 2012;48:1932-38.
- Forward D, Cheung K, Jackson L, Robertson J. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal Advanced breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2004;90:590-4.
- Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, Sagara Y, Ohno S, Tsuyuki S, Mase T, Teramukai S. Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: results of the JMTO BC08-01 phase II trial. *Oncol Rep.* 2013;29(5):1707-13.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de segunda línea con anastrozol 1 mg oral/día más goserelina 3,6 mg/4 semanas, parece tener una tasa de beneficio clínico alta (del 62 al 75%) (Forward 2004, Nishimura 2013). También ha mostrado una tasa de respuesta moderada (18,9%) y una supervivencia libre de progresión de 7,3 meses, con un perfil de seguridad aceptable (Nishimura 2013).

Calidad muy baja

En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con fulvestrant 250 mg intramuscular más goserelina 3,6 mg cada 4 semanas presenta una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 meses, mediana de supervivencia de 32 meses, tasa de beneficio clínico del 44,4%, proporción de efectos adversos grado 3 del 8% y de efectos adversos grado 1 o 2 del 67% (Bartsch 2012).

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Los estudios disponibles no son ensayos clínicos controlados, por lo que presentan limitaciones en la validez interna y externa de sus resultados. Los estudios incluyeron una muestra pequeña de pacientes, lo que condiciona que los resultados sean poco precisos.

La literatura disponible muestra que el tratamiento combinado con anastrozol/fulvestrant más goserelina tiene un cierto impacto en la supervivencia libre de progresión y la tasa de beneficio clínico, con un efecto moderado sobre la tasa de respuesta. La combinación de fulvestrant más goserelina podría presentar mayor frecuencia de efectos adversos grado 1 o 2. La incidencia de efectos adversos graves (grado 3/4) es baja o nula.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad del tratamiento hormonal en este grupo de pacientes, o estudios sobre sus valores y preferencias.

El Grupo de Trabajo destaca la ausencia de evidencia para formular una recomendación sobre la segunda línea de tratamiento hormonal de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia. Se debe insistir en la necesidad de desarrollar ensayos clínicos controlados.

RECOMENDACIONES

El Grupo de Trabajo considera que la evidencia disponible es insuficiente para formular una recomendación sobre la segunda línea de tratamiento hormonal de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia, motivo por el cual destaca la necesidad de desarrollar ensayos clínicos controlados para evaluar la combinación de los análogos de la LH-RH con inhibidores de la aromatasa o con fulvestrant.

✓

En pacientes que han obtenido un beneficio en primera línea con el tratamiento hormonal se sugiere valorar alguna de las opciones no empleadas en la primera línea.

✓

10 En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de primera línea se indicaría?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

En pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos, el manejo habitual consiste en la administración de inhibidores de la aromatasa o antagonistas/moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (NICE 2009, NCCN 2012). No se ha identificado ningún estudio que evalúe el tratamiento hormonal exclusivamente en mujeres con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. A continuación se presentan las características de los estudios identificados en mujeres postmenopáusicas de acuerdo al tratamiento que evalúan.

Tamoxifeno

Una revisión sistemática (Fossati 1998) que evaluó la eficacia de la hormonoterapia y/o quimioterapia (esquemas diferentes) en pacientes con cáncer de mama metastásico incluyó 35 ensayos clínicos aleatorizados (5.160 mujeres) que compararon tamoxifeno frente a otros tratamientos hormonales actualmente en desuso (megestrol, aminoglutetimida, formestano, fadrozol, medroxiprogesterona, fluoximesterona, dietilstilbestrol, nandrolona, toremifeno). El 88% (4.682) de las pacientes eran postmenopáusicas, el 78% (4.001) presentaban receptores hormonales positivos y el 60% (3.071) no habían recibido tratamiento previo (quimioterapia, hormonoterapia).

Comparado con acetato de megestrol, el tratamiento con tamoxifeno se asocia a la misma supervivencia (6 ensayos clínicos aleatorizados; 708 pacientes; HR megestrol 1,09; IC95% 0,91 a 1,30; p=NS). Aunque la comparación no alcanzó la significación estadística, el tratamiento con tamoxifeno resultaría en 40 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento, frente a las tratadas con acetato de megestrol.

Comparado con medroxiprogesterona, el tratamiento con tamoxifeno se asocia a la misma supervivencia (5 ensayos clínicos aleatorizados; 531 pacientes; HR medroxiprogesterona 0,97; IC95% 0,79 a 1,20; p=no descrito). Sin alcanzar la significación estadística, el tratamiento con tamoxifeno resultaría en 9 muertes más por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento, frente al tratamiento con medroxiprogesterona.

Calidad baja

El tratamiento con tamoxifeno comparado con otros tratamientos hormonales actualmente en desuso se asocia a la misma supervivencia (24 ensayos clínicos aleatorizados; 4.142 pacientes; HR otras hormonoterapias 1,02; IC95% 0,94 a 1,10; p=no descrito). Sin alcanzar la significación estadística, el tratamiento con tamoxifeno resultaría en 12 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a las tratadas con otras hormonoterapias. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento para esta comparación (35 ensayos clínicos aleatorizados; 5.160 pacientes; OR 1,07; IC95% 0,94 a 1,21; p=no descrito).

Calidad baja

El tratamiento con tamoxifeno parece presentar menos efectos adversos que otros tratamientos hormonales, excepto en el caso de los sofocos (35 ensayos clínicos aleatorizados; número de pacientes no descrito; OR astenia 2,19; OR insuficiencia cardíaca 2,70; OR alopecia 12,70; OR sofoco 0,70; OR edema 2,99; OR aumento de peso 6,81; OR erupción cutánea 5,02; en ningún caso se reportaron los intervalos de confianza para estos estimadores del efecto).

Tamoxifeno en combinación con otros tratamientos hormonales

La revisión sistemática de Fossati 1998 incluyó 22 estudios (2.949 mujeres) que compararon tamoxifeno solo frente a la combinación de tamoxifeno con otros tratamientos hormonales (megestrol, medroxiprogesterona, aminoglutetimida, danazol, fluoximesterona, nandrolona y prednisona/prednisolona). El 96% (2.779) de las pacientes eran postmenopáusicas, el 76% (2.346) presentaron receptores hormonales positivos y más del 40% (1.180) no habían recibido tratamiento previo (quimioterapia, hormonoterapia).

Comparado con tamoxifeno en monoterapia, el tratamiento combinado con tamoxifeno más acetato de megestrol prolonga la supervivencia (2 ensayos clínicos aleatorizados; 375 pacientes; HR 0,73; IC95% 0,57 a 0,93). Estos resultados muestran que la combinación de tamoxifeno y acetato de megestrol resultaría en 90 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a las tratadas con tamoxifeno en monoterapia.

Calidad baja

La combinación de tamoxifeno más medroxiprogesterona es tan eficaz como tamoxifeno en monoterapia respecto a supervivencia (3 ensayos clínicos aleatorizados; 280 pacientes; HR 0,98; IC95% 0,69 a 1,38). Aunque de manera no estadísticamente significativa, el tratamiento combinado con tamoxifeno y medroxiprogesterona resultaría en 43 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a las tratadas con tamoxifeno en monoterapia.

Comparado con tamoxifeno en monoterapia, el tratamiento combinado con tamoxifeno más otro tratamiento hormonal (megestrol, medroxiprogesterona, aminoglutetimida, danazol, fluoximesterona, nandrolona o prednisona/prednisolona) se asocia a la misma respuesta al tratamiento (22 ensayos clínicos aleatorizados; número de pacientes no descrito; OR 1,34; IC95% 0,15 a 1,57). Además, la combinación de tamoxifeno con otros tratamientos hormonales presenta un mayor porcentaje de efectos adversos (22 ensayos clínicos aleatorizados; número de pacientes no descrito; OR astenia 7,59; OR alopecia 5,57; OR edema 2,59; OR aumento de peso 2,44; OR erupción cutánea 4,06; en ningún caso se reportaron los IC95% ni los valores de p).

Calidad baja

Toremifeno frente a tamoxifeno

Una revisión sistemática Cochrane (Mao 2012) incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados (2.061 mujeres) que compararon tamoxifeno 20-40 mg/día frente al toremifeno 40-240 mg/día como primera línea de tratamiento. El 63% (1.299) eran pacientes postmenopáusicas; el 31% (648), post y premenopáusicas, y el 6% (114), no descrito. El 94% (1.947) presentaban receptores hormonales positivos o desconocidos.

Comparado con tamoxifeno 20-40 mg/día, el tratamiento con toremifeno 40-240 mg/día parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia (4 ensayos clínicos aleatorizados; 1.374 pacientes; HR 1,02; IC95% 0,86 a 1,20; p=0,85). El tratamiento con toremifeno resultaría en 26 muertes más por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a las tratadas con tamoxifeno, aunque los resultados no son estadísticamente significativos. Estos dos tratamientos tampoco mostraron diferencias en cuanto al tiempo hasta la progresión (3 ensayos clínicos aleatorizados; 938 pacientes; HR 1,08; IC95% 0,94 a 1,24; p=0,28), o la tasa de respuesta al tratamiento (6 ensayos clínicos aleatorizados; 1.919 pacientes; RR 1,20; IC95% 0,85 a 1,70; p=0,30).

Calidad alta

Comparado con tamoxifeno 20-40 mg/día, el tratamiento con toremifeno 40-240 mg/día parece presentar un número menor aunque no significativo de efectos adversos (7 ensayos clínicos aleatorizados; 2.061 pacientes; RR náusea 1,06; IC95% 0,77 a 1,47; RR manchado vaginal 1,04; IC95% 0,73 a 1,47; RR sangrado vaginal 0,53; IC95% 0,19 a 1,50; RR sofocos 1,06; IC95% 0,86 a 1,32; RR vómitos 1,58; IC95% 0,69 a 3,59; RR eventos tromboembólicos 0,82; IC95% 0,48 a 1,39; RR eventos cardíacos 0,69; IC95% 0,35 a 1,37; RR alteraciones oculares 0,46; IC95% 0,19 a 1,16; RR cáncer de endometrio 0,22; IC95% 0,04 a 1,33; RR sudoración 1,05; IC95% 0,70 a 1,57; RR cefalea 0,14; IC95% 0,03 a 0,74).

Calidad moderada

Inhibidores de la aromataza selectivos frente a tamoxifeno

Una revisión sistemática (Xu 2011) incluyó 6 publicaciones correspondientes a 5 ensayos clínicos aleatorizados de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Los autores de esta revisión diferencian los resultados de Paridaens 2003 (fase II) y Paridaens 2008 (fase III); sin embargo, la publicación de Paridaens 2008 refiere que los datos de las pacientes incluidas en la fase II también fueron utilizados para la fase III. Para las finalidades de esta pregunta clínica se ha disminuido un punto en la calidad de la evidencia debido a esta duplicidad en los datos. Los estudios incluidos (2.537 mujeres) compararon la eficacia de exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg y anastrozol 1 mg frente a tamoxifeno 20-40 mg como primera línea de tratamiento. El 70% (1.773) de las pacientes presentaban receptores hormonales positivos o desconocidos.

Otra revisión sistemática, de Riemsma 2010, también evaluó la eficacia de estos inhibidores de tercera generación frente a tamoxifeno. En esta revisión se identificaron los cuatro estudios primarios (Bonneterre 2000, Nabholtz 2000, Mouridsen 2007 y Paridaens 2008) que fueron incluidos en la revisión de Xu 2011. Para el desarrollo de esta pregunta clínica se han utilizado adicionalmente datos de la revisión sistemática de Gibson 2009 para la valoración de los efectos adversos.

Comparado con tamoxifeno 20-40 mg/día, el tratamiento con exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg, parece ser más eficaz en términos de supervivencia sin llegar a la significación estadística (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.516 pacientes; OR mortalidad 1,95; IC95% 0,88 a 4,30; $p=0,10$).

Del mismo modo, el tratamiento con exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg, es más eficaz que tamoxifeno en términos de respuesta al tratamiento (6 ensayos clínicos aleatorizados; 2.650 pacientes; OR 1,56; IC95% 1,17 a 2,07; $p=0,002$). Estos resultados se traducirían en 81 mujeres más con respuesta al tratamiento por cada 1.000 mujeres tratadas con exemestano, letrozol y anastrozol que con tamoxifeno. Los resultados también fueron favorables al tratamiento con exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg, en la mejora del beneficio clínico (6 ensayos clínicos aleatorizados; 2.650 pacientes; OR 1,70; IC95% 1,24 a 2,33; $p=0,0009$). De este modo, 105 mujeres más presentarían beneficio clínico por cada 1.000 mujeres tratadas con exemestano, letrozol o anastrozol, que con tamoxifeno.

Calidad moderada

En cuanto a los efectos adversos, comparado con tamoxifeno 20-40 mg/día, el tratamiento con exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg, reduce la probabilidad de sangrado vaginal (4 ensayos clínicos aleatorizados; 1.626 pacientes; OR 0,30-0,45; IC95% 0,16 a 0,56; $p=0,002$). El tratamiento con exemestano, letrozol y anastrozol, resultaría en 12 pacientes menos con sangrado vaginal por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento, frente a las tratadas con tamoxifeno.

Comparado con tamoxifeno 20-40 mg/día, el tratamiento con exemestano 25 mg, letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg, reduce la probabilidad de tromboembolismo (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.255 pacientes; OR 0,47; IC95% 0,28 a 0,77; $p=0,03$). El tratamiento con exemestano, letrozol y anastrozol, resultaría en 29 pacientes menos con tromboembolismo por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento, frente a tamoxifeno.

Por otro lado, el tratamiento con exemestano, letrozol o anastrozol no parece incrementar la probabilidad de otros efectos adversos (sofocos, náusea, vómitos diarrea y artralgias) frente al tratamiento con tamoxifeno (3 ensayos clínicos aleatorizados; 2.048 pacientes; OR sofocos 1,13; IC95% 0,91 a 1,39; OR náusea 0,89; IC95% 0,72 a 1,11; OR vómitos 1,07; IC95% 0,67 a 1,72; OR diarrea 1,49; IC95% 0,95 a 2,35; OR artralgia 1,14; IC95% 0,81 a 1,60).

Calidad moderada

Otros inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno

Una revisión sistemática Cochrane (Gibson2009) incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados (3.628 mujeres) que compararon la eficacia de cualquier inhibidor de la aromatasa (aminoglutetimida 100 mg-1g, anastrozol 1 mg, fadrozol 2 mg, letrozol 2,5 mg, formestano 250 mg y exemestano 25 mg/día) frente a tamoxifeno 20-40 mg/día como primera línea de tratamiento. No se reportó la proporción de pacientes con receptores hormonales positivos. Esta revisión sistemática evaluó los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa de todas las generaciones, realizando un análisis de subgrupos para 8 efectos adversos (sofocos, náusea, vómitos, diarreas, erupciones cutáneas, sangrado vaginal, tromboembolia y artralgia) de los inhibidores de tercera generación.

Comparado con tamoxifeno 20-40 mg, otros inhibidores de la aromatasa como aminoglutetimida 100 mg o fadrozol 2 mg/día no mejoraron la supervivencia global (2 ensayos clínicos aleatorizados; HR 1,02; IC95% 0,81 a 1,30), ni la supervivencia libre de progresión (2 ensayos clínicos aleatorizados; HR 0,87; IC95% 0,71 a 1,06). La tasa de beneficio clínico entre estos inhibidores y tamoxifeno también fue similar (5 ensayos clínicos aleatorizados; OR 0,89; IC95% 0,60 a 1,31), así como el porcentaje de mujeres con respuesta al tratamiento (5 ensayos clínicos aleatorizados; OR 0,97; IC95% 0,68 a 1,39).

Calidad moderada

Comparación entre inhibidores de la aromatasa selectivos

Anastrozol o exemestano frente a letrozol

No se ha identificado ningún estudio que compare anastrozol o exemestano frente a letrozol en mujeres postmenopáusicas. Solo se cuenta con la revisión sistemática (Riemsma 2010) que realizó un análisis indirecto en base a los resultados de cuatro estudios primarios (Bonnetterre 2000, Nabholtz 2000, Mouridsen 2007 y Paridaens 2008) cuyas características se han descrito previamente. Por este motivo se ha clasificado la calidad de la evidencia como baja.

Letrozol 2,5 mg/día y anastrozol 1 mg/día no mostraron diferencias en la eficacia en términos de supervivencia (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.927 pacientes; OR 1,08; IC95% 0,87 a 1,32), supervivencia libre de progresión (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.927 pacientes; OR 1,22; IC95% 0,96 a 1,54), o respuesta al tratamiento (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.927 pacientes; OR 1,68; IC95% 1,12 a 2,52).

Como en el caso de la comparación anterior, letrozol 2,5 mg/día y exemestano 25mg/día no mostraron diferencias en la eficacia en términos de supervivencia (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.288 pacientes; OR 1,18; IC95% 0,86 a 1,61; p=no descrito), supervivencia libre de progresión (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.288 pacientes; OR 1,24; IC95% 0,95 a 1,62; p=no descrito), o respuesta al tratamiento (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.288 pacientes; OR 0,96; IC95% 0,57 a 1,62).

Calidad baja

Exemestano frente a anastrozol

Un ensayo clínico cruzado, no ciego, de fase II (Llombart-Cussac 2012) comparó la eficacia de exemestano 25 mg/día frente a anastrozol 1 mg/día como tratamiento de primera línea en 103 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y receptores hormonales positivos. Para esta comparación también se han considerado los resultados indirectos reportados por Riemsma 2010.

Mientras que anastrozol 1 mg/día y exemestano 25 mg/día no mostraron diferencias en la eficacia en términos de supervivencia (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.391 pacientes; OR 1,10; IC95% 0,79 a 1,52), ni supervivencia libre de progresión (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.391 pacientes; OR 1,02; IC95% 0,79 a 1,35), exemestano 25 mg/día mostró una menor respuesta al tratamiento en comparación con anastrozol (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.404 pacientes; OR 0,57; IC95% 0,35 a 0,95).

Hasta el 35% de las pacientes tratadas con anastrozol o exemestano en un ensayo clínico fase II mostraron efectos adversos grado 3/4. El tratamiento con exemestano resultaría en 120 pacientes más con efectos adversos de cada 1.000 que recibieran el tratamiento frente a anastrozol.

Calidad moderada

Exemestano combinado con everolimus frente a exemestano

El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico BOLERO-2 (Baselga 2012) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día, frente a monoterapia con exemestano, en pacientes con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivo y HER2 negativo. Se realizó una aleatorización de 724 pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento con anastrozol o letrozol. Aunque la mayoría de mujeres recibió el tratamiento en segunda o sucesivas líneas para la enfermedad metastásica, el estudio también incluyó un porcentaje de pacientes que habían recaído tras tratamiento adyuvante.

En la pregunta clínica de tratamiento hormonal de segunda línea se detallan los resultados de este ensayo clínico, que mostró una mayor supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta global del tratamiento combinado, con mayor frecuencia de efectos adversos.

Los resultados de supervivencia libre de progresión fueron consistentes para los diferentes subgrupos planteados en el ensayo. Una publicación reportó los resultados para las 137 mujeres que recibieron tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica, de las cuales 100 recibieron la combinación de everolimus más exemestano (Beck 2014). Según la evaluación por parte del comité central coordinador del estudio, la supervivencia libre de progresión fue mayor para el tratamiento combinado (everolimus más exemestano 15,2 meses frente a exemestano 4,2 meses; HR 0,32; IC95% 0,25 a 0,62).

Calidad moderada

Fulvestrant

En esta sección se valoran solamente los estudios que han comparado fulvestrant como tratamiento único en comparación con otros tratamientos. Para el tratamiento combinado de inhibidores de la aromatasas y antiestrógenos en pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos HER2 negativo, se debe consultar la pregunta clínica correspondiente, en la que se recogen los dos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de anastrozol frente al tratamiento combinado con anastrozol y fulvestrant (Mehta 2012, Bergh 2012).

Fulvestrant frente a tamoxifeno

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (Howell 2004) comparó la eficacia de fulvestrant 250 mg/28 días frente a tamoxifeno 20 mg/día como tratamiento de primera línea en 587 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico. El 78% (459) presentaban receptores hormonales positivos. Los autores reportaron los resultados específicos para el subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos.

Los tratamientos con tamoxifeno 20 mg/día y con fulvestrant 250 mg/28 días mostraron una eficacia similar en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 459 pacientes; HR 1,16; IC95% 0,88 a 1,54; $p=0,3$), tiempo hasta la progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 459 pacientes; HR 1,10; IC95% 0,89 a 1,36; $p=0,39$), calidad de vida a los 12 meses de tratamiento (1 ensayo clínico aleatorizado; 587 pacientes; diferencia de puntuaciones del TOI (FACT-B) -0,62; IC95% -2,43 a 1,19; $p=0,5$), respuesta al tratamiento (1 ensayo clínico aleatorizado; 459 pacientes; OR 1,10; IC95% 0,74 a 1,63; $p=0,64$), o beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 459 pacientes; OR 0,79; IC95% -15,01 a 3,19; $p=0,22$).

Calidad moderada

En cuanto a los efectos adversos de cualquier gravedad, fulvestrant y tamoxifeno mostraron porcentajes del 86,8 y el 88,2%, respectivamente (1 ensayo clínico aleatorizado; 581 pacientes). Comparado con tamoxifeno, el tratamiento con fulvestrant resultaría en 12 pacientes menos con efectos adversos de cada 1.000 que recibieran el tratamiento.

Calidad alta

Fulvestrant frente a anastrozol

Un ensayo clínico no ciego de fase II (Robertson 2012, Robertson 2014) comparó la eficacia de fulvestrant 500 mg/28 días frente a anastrozol 1 mg/día como tratamiento de primera línea en 205 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y receptores hormonales positivos.

Comparado con anastrozol 1 mg/día, fulvestrant 500 mg/28 días es más eficaz en términos de tiempo hasta la progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 205 pacientes; HR 0,66; IC95% 0,47 a 0,92; $p=0,01$), lo que resultaría en 149 mujeres menos con una progresión de cada 1.000 que recibieran fulvestrant, frente a las tratadas con anastrozol.

Estos dos tratamientos no mostraron diferencias en la tasa de beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 205 pacientes; OR 1,30; IC95% 0,72 a 2,38; $p=0,39$).

Fulvestrant 500 mg/28 días ha mostrado una mayor supervivencia global que anastrozol 1 mg/día (mediana de 54,1 frente a 48,4 meses; HR 0,70; IC95% 0,50 a 0,98; $p=0,041$).

Ambos tratamientos mostraron un porcentaje de efectos adversos graves del 6% (1 ensayo clínico aleatorizado; 205 pacientes). Comparado con anastrozol, el tratamiento con fulvestrant resultaría en 1 paciente más con efectos adversos de cada 1.000 que recibieran el tratamiento.

Calidad baja

Fulvestrant a diferentes dosis

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III doble ciego (CONFIRM) evaluó la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg/día frente a 250 mg/día en 736 mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos (Di Leo 2010, Di Leo 2014).

El tratamiento con fulvestrant 500 mg cada 28 días parece ser más eficaz en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 736 pacientes; HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,03; $p=0,09$), así como de supervivencia libre de progresión (2 ensayos clínicos aleatorizados; 828 pacientes; HR 0,80; IC95% 0,68 a 0,94; $p=0,006$) que la dosis de 250 mg. La dosis de fulvestrant de 500 mg/28 días resultaría en 38 progresiones de la enfermedad menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento respecto a la dosis menor.

Un análisis exploratorio de la supervivencia global del ensayo clínico CONFIRM tras la muerte del 75% de las participantes en el estudio mostró una supervivencia global mayor entre las pacientes que recibieron la dosis más alta (26,4 meses) frente a la dosis menor (22,3 meses) (HR 0,81; IC95% 0,69 a 0,96; $p=0,02$), lo que supondría una reducción absoluta de la mortalidad del 19%.

Calidad alta

Combinación de pamoato de octreótido y tamoxifeno

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de fase III (Bejetta 2002) comparó la eficacia de una combinación de pamoato de octreótido de liberación prolongada y tamoxifeno frente a placebo y tamoxifeno. El estudio incluyó 203 pacientes (87% postmenopáusicas) con cáncer de mama avanzado o metastásico y receptores hormonales positivos.

La adición de pamoato de octreótido de liberación prolongada 160 mg/28 días a tamoxifeno 20 mg/día no mostró una mayor tasa de respuesta al tratamiento que placebo más tamoxifeno 20 mg/día (1 ensayo clínico aleatorizado; 199 pacientes; tasa de respuesta del 21 y 20,2%, respectivamente). Sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa, el tratamiento conjunto con pamoato de octreótido y tamoxifeno resultaría en 8 mujeres menos con respuesta al tratamiento de cada 1.000 pacientes tratadas, frente al tamoxifeno solo. Además, este tratamiento combinado mostró una mayor toxicidad (grado 2/4) (1 ensayo clínico aleatorizado; 199 pacientes; toxicidad de 28,3 frente a 19% con tamoxifeno solo).

Calidad moderada

Bibliografía

- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahnoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Pérez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebowitz D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
- Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, Lebrun F, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, Masuda N, Hart L, Melichar B, Dakhil S, Geberth M, Nunzi M, Heng DY, Brechenmacher T, El-Hashimy M, Douma S, Ringeisen F, Piccart M. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(3):459-67.
- Bejta E, Procopio G, Ferrari L, *et al*. A Randomized, Multicenter Prospective Trial Assessing Long-Acting Release Octreotide Pamoate plus Tamoxifen as a First Line Therapy for Advanced Breast Carcinoma. *Cancer*. 2002;94(2):299-304.
- Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, *et al*. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
- Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, *et al*. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748-57.
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600.
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazekov Y, Martin M. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs. 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, *et al*. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998;16:3439-60.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD003370. doi: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
- Howell A, Robertson JFR, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Dimery I, Osborne CK. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1605-13.
- Llombart-Cussac A, Ruiz A, Antón A, Barnadas A, Antolín S, Alés-Martínez J, Álvarez I, Andrés R, García J, Lao J, Carrasco E, Cámara C, Casas I, Martín M. Exemestane versus Anastrozole as Front-Line Endocrine Therapy in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer. *Cancer*. 2012;118:241-7.

- Mao C, Yang ZY, He BF, Liu S, Zhou JH, Luo RC, Chen Q, Tang JL. Toremifene *versus* tamoxifen for advanced breastcancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD008926. DOI:10.1002/14651858.CD008926.pub2.
- Mehta R, Barlow W, Albain K, Vandenberg T, Dakhil S, *et al.* Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435-44.
- Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl-1):19-29.
- Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as firstline therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3758-67.
- NICE Guideline. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. UK. 2009.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network Guidelines). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. USA. 2012.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, *et al.* Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4883-90.
- Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, *et al.* Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane *versus* tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1391-8.
- Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(1):9-24.
- Robertson J, Lindemann J, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Emerson L, *et al.* Fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. 2012. *Breast Cancer Res Treat.* DOI 10.1007/s10549-012-2192-4.
- Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar J, Jasiówka M, Hewson N, Rukazenkov Y, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II 'first' study [S6-04]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
- Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase Inhibitor *versus* Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Advanced Breast Cancer: A Literature-Based Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer.* 2011;11(4):246-51.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con tamoxifeno parece ser igual de eficaz que otros tratamientos hormonales actualmente en desuso en términos de supervivencia y respuesta al tratamiento; adicionalmente, el tratamiento con tamoxifeno presentaría menos efectos adversos (Fossati 1998).

Calidad baja

Tamoxifeno en combinación con otros tratamientos hormonales

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, la combinación de tamoxifeno y acetato de megestrol en primera línea mejora la supervivencia; contrariamente, la supervivencia en pacientes tratadas con tamoxifeno y medroxiprogesterona es igual a la de tamoxifeno en monoterapia. El tratamiento combinado de tamoxifeno y otros tratamientos hormonales actualmente en desuso presentaría una tasa de respuesta igual a la de tamoxifeno solo y una mayor proporción de efectos adversos (Fossati 1998).

Calidad baja

Toremifeno frente a tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con toremifeno, parece ser igual de eficaz que tamoxifeno en términos de supervivencia y tiempo hasta la progresión de la enfermedad (Mao 2012).

Calidad alta

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con toremifeno parece ser igual de eficaz que tamoxifeno en términos de respuesta al tratamiento y presenta un número menor, aunque no significativo, de efectos adversos (Mao 2012).

Calidad moderada

Inhibidores de la aromatasas selectivos frente a tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasas de tercera generación parece ser más eficaz que tamoxifeno en términos de supervivencia, respuesta al tratamiento y beneficio clínico (Xu 2011).

Calidad moderada

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasa de tercera generación, comparado con tamoxifeno, presenta menor probabilidad de sangrado vaginal y tromboembolia y no presenta diferencias significativas respecto a otros efectos adversos (sofocos, náuseas, diarreas, vómitos y artralgias) (Xu 2011, Gibson 2009).

Calidad moderada

Otros inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con aminoglutetimida o fadrozol no muestra ninguna ventaja en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión o respuesta al tratamiento frente a tamoxifeno (Gibson 2009).

Calidad moderada

Comparación entre inhibidores de la aromatasa selectivos

Anastrozol o exemestano frente a letrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, anastrozol o exemestano en primera línea de tratamiento parecen ser igual de eficaces que letrozol en términos de supervivencia, supervivencia libre de progresión y respuesta al tratamiento (Riemsma 2010).

Calidad baja

Exemestano frente a anastrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con exemestano parece ser igual de eficaz que anastrozol en términos de supervivencia y supervivencia libre de progresión y parece menos eficaz en términos de respuesta al tratamiento (Riemsma 2010, Llombart-Cussac 2012).

Calidad moderada

Exemestano combinado con everolimus frente a exemestano

La combinación de exemestano y everolimus comparada con exemestano en monoterapia muestra una mayor supervivencia libre de progresión (Baselga 2012, Beck 2014).

Calidad moderada

Fulvestrant

Fulvestrant frente a tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con fulvestrant 250 mg parece ser igual de eficaz que tamoxifeno en términos de supervivencia, tiempo hasta la progresión, calidad de vida, respuesta al tratamiento y beneficio clínico (Howell 2004).

Calidad moderada

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con fulvestrant, comparado con tamoxifeno, es bien tolerado y no presenta diferencias en la proporción de efectos adversos (Howell 2004).

Calidad alta

Fulvestrant frente a anastrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con fulvestrant 500 mg parece ser más eficaz que anastrozol, en un estudio de fase II, en términos de tiempo hasta la progresión (Robertson 2012) y supervivencia global (Robertson 2014).

Calidad moderada

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento de primera línea con fulvestrant parece ser igual de eficaz que anastrozol en términos de beneficio clínico (Robertson 2012).

Calidad baja

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con fulvestrant, comparado con anastrozol, no presenta diferencias en la proporción de efectos adversos graves (Robertson 2012).

Calidad moderada

Fulvestrant a diferentes dosis

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con fulvestrant 500 mg parece más eficaz que la dosis de 250 mg en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión (Di Leo 2010, Di Leo 2014).

Calidad alta

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La mayoría de los estudios disponibles son revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados, por lo que la validez interna de los resultados es alta. En la mayoría de los desenlaces evaluados se ha disminuido la calidad de la evidencia debido a una heterogeneidad alta entre los estudios o imprecisión en los resultados. Adicionalmente, en los estudios que consideraron fármacos actualmente no comercializados en nuestro medio también se ha disminuido la calidad de la evidencia por la misma razón. Por otro lado, no se dispone de comparaciones directas entre los diferentes inhibidores selectivos de la aromatasa, por lo que también se ha bajado la calidad de la evidencia.

En todos los estudios que reportaron efectos adversos, la mayoría fueron leves-moderados y los autores refieren buena tolerabilidad a los tratamientos. Los fármacos administrados individualmente (tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromatasa) presentaron menos efectos adversos que las combinaciones (tamoxifeno y otras hormonoterapias, pamoato de octreótido y tamoxifeno). Particularmente, cabe remarcar que la combinación de pamoato de octreótido y tamoxifeno, comparado con placebo y tamoxifeno, presentó más riesgos que beneficios.

El Grupo de Trabajo ha considerado necesario incluir una primera recomendación para que se considere el tratamiento recibido en la adyuvancia por las pacientes para seleccionar el mejor tratamiento hormonal en la enfermedad metastásica.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico candidatas a hormonoterapia se recomienda tener en cuenta el tratamiento adyuvante recibido y el intervalo libre de tratamiento hormonal.

✓

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico candidatas a hormonoterapia se recomienda un tratamiento con inhibidores de la aromatasa de tercera generación en las que no lo hayan recibido como tratamiento adyuvante.

Fuerte

En las pacientes con una recaída durante el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa, o durante el año siguiente a la finalización del tratamiento, se sugiere considerar como alternativas tamoxifeno, fulvestrant en dosis de 500 mg/día, o una combinación de everolimus y exemestano.

Débil

En las pacientes con una recaída durante el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa esteroideo o durante el año siguiente a la finalización del tratamiento, se sugiere considerar como alternativas tamoxifeno, fulvestrant en dosis de 500 mg/día o un inhibidor de la aromatasa de tercera generación no esteroideo de una clase diferente al recibido.

Débil

En las pacientes con una recaída más allá del año de la finalización del tratamiento adyuvante con un inhibidor de la aromatasa se sugiere valorar la posibilidad de reintroducir el mismo inhibidor de la aromatasa o considerar alguna alternativa como tamoxifeno, fulvestrant en dosis de 500 mg/día o un inhibidor de la aromatasa de una clase diferente (esteroideo o no esteroideo) al recibido.

✓

11 En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, ¿qué tratamiento hormonal de segunda línea y sucesivas se indicaría?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos, la hormonoterapia de segunda línea habitual consiste en la administración de inhibidores de la aromataasa, moduladores de los receptores de estrógenos, antiestrógenos, progestágenos, andrógenos y/o estrógenos a dosis altas. Después de la segunda línea de tratamiento, la evidencia disponible es escasa y no concluyente (NICE 2009, NCCN 2012). A continuación se presentan las características de los estudios identificados de acuerdo al tratamiento que evalúan.

Fulvestrant

Dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego (Di Leo 2010, Ohno 2010) evaluaron la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg/día frente a 250 mg/día como segunda línea de tratamiento en mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos.

- El ensayo clínico de fase III CONFIRM incluyó 736 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos (Di Leo 2010, Di Leo 2014).
- El ensayo clínico de fase II de Ohno 2010 evaluó tres esquemas diferentes de tratamiento: i) 250 mg cada 28 días; ii) 500 mg seguido de 250 mg en el día 14 y seguido de 250 mg cada 28 días; iii) 500 mg cada 15 días durante el primer mes y luego cada 28 días. Se incluyeron 143 pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos; el 88% (126) eran HER2 negativas.

Una revisión sistemática (Valachis 2010) que evaluó la eficacia y seguridad de fulvestrant 250 mg/28 días frente a otros tratamientos hormonales (anastrozol 1 mg/día, exemestano 25 mg/día o tamoxifeno 20 mg/día) en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados (2.125 pacientes). Tres ensayos clínicos (Chia 2008, Osborne 2002 y Howell 2002) incluyeron pacientes en segunda o sucesivas líneas de tratamiento. El ensayo clínico que comparó fulvestrant frente a tamoxifeno incluyó pacientes en primera línea, por lo que no se comentan sus resultados en esta pregunta clínica (Howell 2004). Más del 73% de las mujeres presentaba receptores hormonales positivos.

Posterior a la publicación de la revisión sistemática de Valachis 2010, un ensayo clínico aleatorizado (Xu 2011) evaluó la eficacia y seguridad de fulvestrant 250 mg/28 días frente al anastrozol 1 mg/día como segunda y sucesivas líneas de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos. Este estudio incluyó 234 pacientes nacidas en China.

Un estudio de coste-efectividad (Lux 2009) evaluó fulvestrant como segunda línea en pacientes con cáncer de mama avanzado, postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y previamente tratadas con inhibidores de la aromatasas no esteroideos. Los autores evaluaron dos esquemas de tratamiento según la perspectiva del sistema sanitario alemán. Partiendo del supuesto de 1.000 pacientes tratadas con cada esquema de tratamiento, se comparó un esquema sin fulvestrant frente a un esquema que incluye inhibidores de la aromatasas no esteroideos, seguido de fulvestrant, seguido de exemestano, seguido de poliquimioterapia (epirubicina combinada con ciclofosfamida), seguido de capecitabina, seguido de mejor tratamiento de soporte (*best supportive care*) durante 10 años de tratamiento. Se utilizaron los AVAC (años de vida ajustados por calidad) para evaluar las utilidades y el punto de corte de coste-efectividad por AVAC fue de 30.000 euros como mínimo.

Fulvestrant a diferentes dosis

El tratamiento con fulvestrant 500 mg cada 28 días parece ser más eficaz en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 736 pacientes; HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,03; $p=0,09$), así como de supervivencia libre de progresión (2 ensayos clínicos aleatorizados; 828 pacientes; HR 0,80; IC95% 0,68 a 0,94; $p=0,006$) que la dosis de 250 mg. La dosis de fulvestrant de 500 mg/28 días resultaría en 38 progresiones de la enfermedad menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento respecto a la dosis menor.

Un análisis exploratorio de la supervivencia global de dicho ensayo clínico, tras la muerte del 75% de las participantes en el estudio, mostró una supervivencia global mayor entre las pacientes que recibieron la dosis más alta (26,4 meses) frente a la dosis menor (22,3 meses) (HR 0,81; IC95% 0,69 a 0,96; $p=0,02$), lo que supondría una reducción absoluta de la mortalidad del 19%.

Calidad alta

La dosis de 500 mg/28 días también mostró una eficacia mayor que la dosis de 250 mg, aunque no estadísticamente significativa, en términos de beneficio clínico (2 ensayos clínicos aleatorizados; 828 pacientes; OR 1,28; IC95% 0,95 a 1,71; $p=0,10$). De este modo, el tratamiento con fulvestrant 500 mg/28 días resultaría en 60 mujeres más con beneficio clínico de cada 1.000 que recibieran el tratamiento, que las tratadas con la dosis más baja.

Ambas dosis de fulvestrant mostraron una tasa de respuesta similar (2 ensayos clínicos aleatorizados; 828 pacientes; OR 0,94; IC95% 0,57 a 1,55; $p=0,795$). En el estudio de Di Leo 2010 no se reportaron diferencias significativas en la calidad de vida de ambos grupos (medida con el Treatment Outcome Index (TOI), basado en el cuestionario FACT-B). En el estudio de Ohno 2010 no se reportaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos en ambos grupos (94 y 96%, respectivamente). Un 5,6% (8) de las pacientes presentaron efectos adversos graves.

Calidad alta

Fulvestrant frente a anastrozol

Los tratamientos con fulvestrant 250 mg cada 28 días y con anastrozol 1 mg/día han mostrado una eficacia similar en términos de supervivencia (2 ensayos clínicos aleatorizados; 851 pacientes; HR 0,98; IC95% 0,84 a 1,15; $p=0,809$), tiempo hasta la progresión (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.085 pacientes; HR 0,95-1,31; IC95% 0,82 a 1,82; $p>0,05$), tasa de respuesta (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.085 pacientes; diferencia de tasas del 2,75%; IC95% 2,27 a 9,05; $p=0,31$; OR 0,63; IC95% 0,24 a 1,64), o la tasa de beneficio clínico (3 ensayos clínicos aleatorizados; 1.085 pacientes; diferencia de tasas del 2,34%; IC95% 2,42 a 9,36; $p=0,51$; OR 0,61; IC95% 0,33 a 1,13; $p=0,12$).

Ambos tratamientos han mostrado una frecuencia de efectos adversos similar (1 ensayo clínico aleatorizado; 234 pacientes; fulvestrant 40% y anastrozol 36%), aunque fulvestrant resultaría en 34 mujeres más con efectos adversos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a anastrozol.

Calidad moderada

Fulvestrant frente a exemestano

Los tratamientos con fulvestrant 250 mg cada 28 días y con exemestano 25 mg/día, han mostrado una eficacia similar en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 693 pacientes; HR 1,01; IC95% 0,83 a 1,23; $p=0,9$), tiempo hasta la progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 693 pacientes; HR 0,93; IC95% 0,82 a 1,13; $p=0,65$), tasa de respuesta (1 ensayo clínico aleatorizado; 693 pacientes; OR 1,12; IC95% 0,58 a 2,19; $p=0,74$), o el porcentaje de mujeres con beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 693 pacientes; OR 1,03; IC95% 0,72 a 1,49; $p=0,85$).

Calidad moderada

Fulvestrant frente a otros tratamientos hormonales

El tratamiento con fulvestrant 250 mg/28 días ha mostrado una tasa de supervivencia similar a la de otros tratamientos hormonales (anastrozol 1 mg/día, exemestano 25 mg/día o tamoxifeno 20 mg/día) (4 ensayos clínicos aleatorizados; 2.125 pacientes; HR 1,047; IC95% 0,688 a 1,592; $p=0,830$). Tampoco ha mostrado diferencias en cuanto al tiempo hasta la progresión (4 ensayos clínicos aleatorizados; 2.125 pacientes; HR 0,994; IC95% 0,691 a 1,431; $p=0,975$), la tasa de respuesta (4 ensayos clínicos aleatorizados; 2.125 pacientes; OR 1,044; IC95% 0,828 a 1,315; $p=0,716$), el beneficio clínico (4 ensayos clínicos aleatorizados; 2.125 pacientes; OR 0,949; IC95% 0,736 a 1,224; $p=0,687$), o la frecuencia de efectos adversos (4 ensayos clínicos aleatorizados; 2.125 pacientes; OR 0,94; IC95% 0,67 a 1,30; $p=0,70$).

Calidad baja

Inhibidores de la aromatasas

Una revisión sistemática Cochrane (Gibson2009) incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados (7.413 mujeres) que compararon la eficacia de los inhibidores de la aromatasas de cualquier generación (aminoglutetimida entre 100 mg y 1g, anastrozol 1 mg, fadrozol 2 mg, letrozol 2,5 mg, formestano 250 mg, exemestano 25 mg/ día y vorozol 2,5 mg) frente a acetato de megestrol 160 mg o fulvestrant 250 mg en pacientes en segunda y sucesivas líneas de tratamiento. No se reportó la proporción de pacientes con receptores hormonales positivos. Esta revisión sistemática evaluó los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasas de todas las generaciones. Estos resultados han sido considerados en la pregunta clínica anterior sobre el tratamiento hormonal de primera línea en mujeres postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos.

Un ensayo clínico aleatorizado no ciego (Campos 2009) que evaluó la eficacia y seguridad de exemestano 25 mg/día frente a anastrozol 1 mg/día como segunda línea de tratamiento incluyó 128 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos.

Un ensayo clínico aleatorizado cruzado (Thürlimann 2004), que evaluó la eficacia y seguridad de anastrozol seguido de tamoxifeno frente al tamoxifeno seguido de anastrozol, incluyó 60 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y receptores hormonales positivos. Estos resultados corresponden a un subgrupo de pacientes incluidas en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de anastrozol frente a tamoxifeno como primera línea de tratamiento (Bonnetterre 2000).

El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico BOLERO-2 (Baselga 2012) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día, frente a monoterapia con exemestano, en pacientes con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Se realizó una aleatorización de 724 pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento con anastrozol o letrozol.

Inhibidores de la aromatasa frente a acetato de megestrol

El tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozol o letrozol) ha mostrado una mejor supervivencia al compararlo con acetato de megestrol 160 mg/día, (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.067 pacientes; HR 0,80; IC95% 0,66 a 0,96).

Calidad alta

Por otro lado, tanto acetato de megestrol 160 mg como fulvestrant 250 mg han mostrado un supervivencia libre de progresión similar a la observada con el tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozol, aminoglutetimida, exemestano, formestano, letrozol o vorozol) (8 ensayos clínicos aleatorizados; 4.197 pacientes; HR 1,08; IC95% 0,94 a 1,23).

Calidad moderada

Estos dos tratamientos tampoco han mostrado diferencias frente a los inhibidores de la aromatasa en la tasa de beneficio clínico (16 ensayos clínicos aleatorizados; 6.432 pacientes; OR 1,00; IC95% 0,90 a 1,11; p=no descrito), o la tasa de respuesta al tratamiento (18 ensayos clínicos aleatorizados; 7.113 pacientes; OR 1,04; IC95% 0,92 a 1,18; p=no descrito).

Calidad alta

Anastrozol frente a tamoxifeno

Los tratamientos con tamoxifeno 20 mg/día y con anastrozol 1 mg/día han mostrado un tiempo hasta la progresión similar (1 ensayo clínico aleatorizado; 60 pacientes; medianas de 6,7 (IC95% 4,3 a 18,7) y 5,7 (IC95% 4,9 a 46,2) meses, respectivamente). Del mismo modo, ambos tratamientos han mostrado tasas similares de beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 60 pacientes; tasas de 50 y 44,4%, respectivamente).

Calidad moderada

Exemestano frente a anastrozol

Comparado con anastrozol 1 mg/día el tratamiento con exemestano 25 mg/día parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 128 pacientes; medianas de 30,5 (IC95% 22,2 a 37) y 33,3 (IC95% 28,4 a 43,3) meses, respectivamente).

Ambos tratamientos tampoco han mostrado diferencias en el tiempo hasta la progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 128 pacientes; medianas de 3,7 (IC95% 2,2 a 5,8) y 4,2 (IC95% 3,6 a 10) meses, respectivamente), la tasa de beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 128 pacientes; frecuencia de 32,8% (IC95% 21,6 a 45,7) en ambos casos), o de respuesta al tratamiento (1 ensayo clínico aleatorizado; 128 pacientes; tasa de respuesta de 10,9% (IC95% 4,5 a 21,3) y 15,6% (IC95% 7,8 a 26,9), respectivamente).

Calidad baja

El tratamiento con exemestano 25 mg/día ha mostrado una menor frecuencia de efectos adversos que anastrozol 1 mg/día (1 ensayo clínico aleatorizado; 128 pacientes; 31,3 y 40,6%, respectivamente). El tratamiento con exemestano 25 mg/día resultaría en 94 pacientes menos con efectos adversos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a anastrozol.

Calidad baja

Exemestano y everolimus frente a exemestano

Comparado con solo exemestano 25 mg/día, el tratamiento combinado con exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día ha mostrado una mayor eficacia en términos de supervivencia libre de progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 724 mujeres; HR 0,43; IC95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). El análisis final de los resultados del estudio ha confirmado estos datos, resultando en una ganancia de 7 meses en la supervivencia libre de progresión en las mujeres tratadas con la combinación de exemestano y everolimus en relación a las tratadas con exemestano solo (exemestano y everolimus 11 meses frente a exemestano 4,1 meses; HR 0,38; IC95% 0,31 a 0,48) (Yardley 2013).

El tratamiento combinado también ha mostrado una mayor proporción de mujeres con respuesta al tratamiento (tasa de respuesta exemestano y everolimus del 9,5% (7,0 a 12,4); tasa de respuesta exemestano del 0,4% (0,0-2,3); $p < 0,001$), que resultaría en 91 respuestas más por cada 1.000 pacientes que recibieran el tratamiento comparado con exemestano solo.

Calidad alta

Se dispone de los datos de supervivencia global del estudio BOLERO-2 comunicados en la European Breast Cancer Conference (Piccart 2014). Los investigadores del estudio describieron una mediana de supervivencia global de 31 meses para el tratamiento combinado (IC95% 28,0 a 34,6) y de 26,6 meses para el tratamiento con exemestano solo (IC95% 22,6 a 33,1). La diferencia de 4,4 meses entre los dos tratamientos no fue estadísticamente significativa (HR 0,89; IC95% 0,73 a 1,10; $p = 0,1426$).

El tratamiento combinado de exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día presenta una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (23 y 12%, respectivamente), 110 mujeres más con efectos adversos grado 3/4 por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento comparado con exemestano solo.

Acetato de megestrol

Una revisión sistemática (Fossati 1998) que evaluó la eficacia de la hormonoterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, incluyó 13 estudios (3.192 mujeres) que compararon acetato de megestrol frente a otros tratamientos hormonales (tamoxifeno, aminoglutetimida, anastrozol, fadrozol, y medroxiprogesterona). El 84% (2.681) de las pacientes habían recibido tratamiento previo (quimioterapia y/o hormonoterapia).

El tratamiento con acetato de megestrol 160 mg/día mostró una supervivencia similar a la de los otros tratamientos hormonales (tamoxifeno, aminoglutetimida, anastrozol, fadrozol, y medroxiprogesterona) (12 ensayos clínicos aleatorizados; 2.671 pacientes; HR 0,94; IC95% 0,86 a 1,03). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, el tratamiento con acetato de megestrol resultaría en 23 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a los otros tratamientos hormonales. La tasa de respuesta al tratamiento también fue similar entre ambos tratamientos (13 ensayos clínicos aleatorizados; 3.192 pacientes; OR 1,12; IC95% 0,93 a 1,35; p=no descrito).

Acetato de megestrol 160 mg/día mostró una mayor frecuencia de náuseas, astenia y erupciones cutáneas que otros tratamientos hormonales, además de menor insuficiencia cardiaca, y edema (13 ensayos clínicos aleatorizados; 3.192 pacientes; OR náusea 0,61, OR astenia 0,56 OR insuficiencia cardiaca congestiva 2,53, OR edema 1,79, OR erupción cutánea 0,15 OR 1,12; intervalos de confianza no descritos; p=no descrito).

Calidad baja

Medroxiprogesterona

La revisión sistemática de Fossati 1998 incluyó 13 estudios (1.633 mujeres) que compararon medroxiprogesterona frente a otros tratamientos hormonales (aminoglutetimida, prednisona/prednisolona, ovariectomía y acetato de megestrol). El 73% (1.193) de las pacientes habían recibido tratamiento previo (quimioterapia y/o hormonoterapia).

Medroxiprogesterona (400 mg a 1 gr) mostró una supervivencia similar a otros tratamientos hormonales (prednisona/prednisolona, aminoglutetimida, acetato de megestrol, ovariectomía) (6 ensayos clínicos aleatorizados; 802 pacientes; HR 1,05; IC95% 0,90 a 1,22). El tratamiento con acetato de megestrol resultaría en 8 muertes más por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a los otros tratamientos hormonales, diferencia no significativa estadísticamente.

Calidad baja

Por otro lado, el tratamiento con medroxiprogesterona (400 mg a 1 gr) parece ser más eficaz en términos de respuesta al tratamiento al compararlo con otros tratamientos hormonales (13 ensayos clínicos aleatorizados; 1.633 pacientes; OR otras hormonoterapias 0,72; IC95% 0,58 a 0,90).

Calidad baja

En cuanto a los efectos adversos, medroxiprogesterona (400 mg a 1 gr) muestra un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca y aumento de peso, mientras que los otros tratamientos hormonales muestran una mayor frecuencia de erupción cutánea (13 ensayos clínicos aleatorizados; 1.633 pacientes; OR insuficiencia cardiaca congestiva 0,38, OR aumento de peso 0,24 OR erupción cutánea 6,01).

Estradiol en pacientes con resistencia a los inhibidores de la aromataasa

Un ensayo clínico aleatorizado (Ellis 2009) que evaluó la eficacia y seguridad de estradiol 6 mg frente a 30 mg, incluyó 66 pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y tratamiento previo.

Las dosis de estradiol de 6 mg y 30 mg mostraron una supervivencia libre de progresión similar (mediana de 83 (IC95% 37 a 215) y 86 (IC95% 6 a 212) semanas, respectivamente (1 ensayo clínico aleatorizado; 66 pacientes), así como un porcentaje similar de mujeres con beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 66 pacientes; 29% (19-42) y 28% (18-41), respectivamente). Por otro lado, la dosis de 30 mg mostró una mayor frecuencia de efectos adversos y menor calidad de vida (1 ensayo clínico aleatorizado; 66 pacientes).

Calidad moderada

Tratamiento hormonal a dosis estándar frente a dosis menores

La revisión sistemática de Fossati 1998 incluyó 20 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de un tratamiento hormonal administrado en una dosis estándar frente a dosis menores en 3.611 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos. El 71% (2.558) de las pacientes había recibido tratamiento previo con quimioterapia/hormonoterapia.

Las dosis estándar de hormonoterapia mostraron una mejor supervivencia que las dosis reducidas (11 ensayos clínicos aleatorizados; 1.829 pacientes; HR 0,86; IC95% 0,77 a 0,97; p=no descrito). Comparado con las dosis reducidas, la hormonoterapia a dosis estándar resultaría en una reducción absoluta del riesgo de muerte del 14%. Las dosis estándar también muestran una mejor respuesta al tratamiento (20 ensayos clínicos aleatorizados; 3.611 pacientes; OR 1,37; IC95% 1,17 a 1,59), aunque podrían presentar una mayor frecuencia de efectos adversos (13 ensayos clínicos aleatorizados; 3.611 pacientes; OR náuseas 1,42; OR edema 2,22; OR aumento de peso 2,46).

Calidad baja

Bibliografía

- Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer*. 2009;9:39-44.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahnoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Pérez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwahl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L, *et al*. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26:1664-70.
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600.
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukzenkov Y, Martin M. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs. 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337.
- Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, Jeffe DB, Marcom PK, *et al*. Lower-dose vs. high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA*. 2009;302(7):774-80.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3439-60.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
- Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, *et al*. Fulvestrant, formerly ICI 182, 780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396-403.
- Howell A, Robertson JF, Abram P, *et al*. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1605-13.
- Lux M, Hartmann M, Jackisch C, Raab G, Schneeweiß A. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: results of the fulvestrant sequencing model. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117:305-17.
- NICE Guideline. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. UK. 2009

- NCCN Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. USA. 2012.
- Osborne CK, Pippen J, Jones SE, *et al.* A double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant *versus* anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386-95.
- Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Annals of Oncology.* 2010;21:2342-7.
- Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, Pritchard K, Noguchi S, Rugo H, Gnant M, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. *European Journal of Cancer.* 2014;50(Suppl 3):S1.
- Thürlimann B, Hess D, Köberle D, Senn I, Ballabeni P, Pagani O, Perey L, Aebi S, Rochlitz C, Goldhirsch A. Anastrozole (Arimidex) *versus* tamoxifen as first line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95-a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85:247-54.
- Valachis A, Mauri D, Polyzos N, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2010;73:220-7.
- Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J. Fulvestrant 250 mg *versus* anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:223-30.
- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwahl D, Rugo HS. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870-84.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Fulvestrant

Fulvestrant 500 mg frente a fulvestrant 250 mg

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con fulvestrant 500 mg parece más eficaz que la dosis de 250 mg en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión (Di Leo 2010, Di Leo 2014).

Calidad alta

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con fulvestrant 500 mg parece más eficaz que la dosis de 250 mg en términos de tasa de respuesta y beneficio clínico sin diferencias significativas en la calidad de vida ni los efectos adversos entre ambos grupos (Di Leo 2010, Ohno 2010).

Calidad alta

Fulvestrant frente a anastrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con fulvestrant 250 mg parece ser igual de eficaz que anastrozol en términos de supervivencia, tasa de respuesta, tiempo hasta la progresión y beneficio clínico, sin incrementar la frecuencia de efectos adversos (Valachis 2010, Xu 2011).

Calidad moderada

Fulvestrant frente a exemestano

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con fulvestrant 250 mg parece ser igual de eficaz que exemestano en términos de supervivencia, tiempo hasta la progresión, tasa de respuesta y beneficio clínico (Valachis 2010).

Calidad moderada

Inhibidores de la aromatasa

Inhibidores de la aromatasa frente a acetato de megestrol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con los inhibidores de la aromatasa anastrozol o letrozol ha mostrado una mejor supervivencia global frente a acetato de megestrol. El tratamiento con acetato de megestrol o con fulvestrant ha mostrado una supervivencia libre de progresión, respuesta al tratamiento y beneficio clínico similares al tratamiento con inhibidores de la aromatasa (Gibson 2009).

Calidad moderada

Anastrozol frente a tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con anastrozol parece igual de eficaz que tamoxifeno en términos de tiempo hasta la progresión y beneficio clínico (Thürlimann 2004).

Calidad moderada

Exemestano frente a anastrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con exemestano parece ser igual de eficaz que anastrozol en términos de supervivencia, tiempo hasta la progresión, beneficio clínico, respuesta al tratamiento y podría presentar una menor frecuencia de efectos adversos (Campos 2009).

Calidad baja

Exemestano y everolimus frente a exemestano

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con una combinación de exemestano y everolimus, comparado con exemestano solo, mejora la supervivencia libre de progresión, pero no la global. El tratamiento combinado mejora la tasa de respuesta global al tratamiento, con una mayor frecuencia de efectos adversos (Baselga 2012, Yardley 2013, Piccart 2014).

Calidad alta

Hormonoterapia a dosis altas frente a dosis bajas

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con dosis estándar frente a dosis reducidas, ha mostrado una mayor supervivencia global y tasa de respuesta, con una mayor frecuencia de efectos adversos (Fossati 1998).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La mayoría de los estudios disponibles son revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados, por lo que la validez interna de los resultados es alta. En algunos de los desenlaces evaluados se ha disminuido la calidad de la evidencia debido a una imprecisión en los resultados.

Se ha identificado un estudio de coste-efectividad de fulvestrant como segunda línea en pacientes previamente tratadas con inhibidores de la aromatasa no esteroideos. Desde la perspectiva del sistema de salud alemán, comparado con un esquema sin fulvestrant, el esquema que incluye inhibidores de la aromatasa no esteroideos, seguido de fulvestrant, seguido de exemestano, seguido de quimioterapia y seguido de tratamiento de soporte tiene una probabilidad mayor al 72% de ser más coste-efectivo por cada AVAC (año de vida ajustado por calidad) ganado hasta los 10 años de tratamiento (Lux 2009).

No se han identificado estudios relevantes que evalúen los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia de segunda línea, se recomienda tener en cuenta los tratamientos previos recibidos y su beneficio clínico.

Fuerte

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia que hayan progresado a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, se recomienda como segunda línea el tratamiento con fulvestrant en dosis de 500 mg/día o una combinación de exemestano con everolimus.

Fuerte

En las pacientes que hayan tenido un beneficio clínico con la segunda línea de hormonoterapia se sugiere valorar una tercera línea de tratamiento con cualquiera de las opciones mencionadas anteriormente que no se hayan utilizado.

✓

12 En el tratamiento hormonal, ¿son equivalentes los inhibidores de la aromatasas esteroideos y no esteroideos?

Los inhibidores de la aromatasas bloquean la síntesis de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, reduciendo sus niveles, y frenan el crecimiento de los tumores de mama hormono-sensibles. Los inhibidores de la aromatasas se clasifican en dos categorías:

- Inhibidores esteroideos irreversibles, tales como exemestano, que forman una unión permanente con el complejo de la enzima aromatasas.
- Inhibidores no-esteroideos, tales como anastrozol, letrozol, fadrozol, vorozol, que inhiben la enzima por competición reversible.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Diversos ensayos clínicos han evaluado inhibidores de la aromatasas en mujeres postmenopáusicas mostrando un beneficio variable dependiendo del tipo de inhibidor utilizado y de los resultados evaluados, sin que se haya identificado un subgrupo de pacientes en concreto que se beneficie en mayor medida del tratamiento (Gibson 2009).

No se ha encontrado ninguna revisión sistemática que aborde expresamente la pregunta clínica en relación al grupo específico de pacientes con cáncer metastásico con receptores hormonales positivos HER2 negativo.

Sin embargo, una revisión sistemática Cochrane (Gibson 2009) incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados que compararon entre sí distintos inhibidores de la aromatasas, dos de los cuales comparaban un producto no esteroideo frente a uno esteroideo: letrozol frente a atamestano combinado con toremifeno (Goss 2007) y anastrozol frente a formestano (Kleeberg 1997, Vorobiof 1999).

Como se ha comentado, las mujeres incluidas en esos estudios no eran expresamente elegidas por tener tumores con receptores hormonales positivos HER2 negativo y en ninguno de los ensayos incluidos se proporcionaban datos respecto al número o porcentaje de pacientes HER2 positivas o negativas. En el caso del ensayo clínico de Goss 2007, se incluyeron algunas pacientes con enfermedad localmente avanzada, además de las pacientes con enfermedad metastásica.

Inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de primera línea

Solo se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado publicado que comparó exemestano combinado con toremifeno frente a letrozol con placebo en pacientes con cáncer de mama localmente recurrente o localmente avanzado, no abordable con cirugía o radioterapia, y/o con metástasis a distancia. Este estudio no mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los desenlaces evaluados: tiempo hasta la progresión de la enfermedad (mediana de 11,2 meses en ambos grupos), tiempo hasta el fallo del tratamiento (9,24 y 10,24 meses; RR 0,99; IC95% 0,92 a 1,06), supervivencia global (OR 0,98; IC95% 0,87 a 1,11), respuesta objetiva al tratamiento (30% frente a 36%, $p < 0,1$) y efectos adversos (10 y 11%) (Goss 2007).

El ensayo clínico aleatorizado fase II GEICAM 2001-03 (Llombart-Cussac 2012) aleatorizó a 103 pacientes postmenopáusicas con enfermedad metastásica medible que no habían recibido anteriormente terapia hormonal para la enfermedad avanzada a un tratamiento con exemestano (25 mg/día) o con anastrozol (1 mg/día) hasta la progresión de la enfermedad. En ese momento las mujeres podían cruzarse al otro tratamiento. El estudio valoró la tasa de respuesta objetiva al tratamiento y, de manera secundaria, el beneficio clínico, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia global y la seguridad.

El estudio no mostró diferencias significativas entre exemestano y anastrozol. La tasa de respuesta fue del 36,2 y 46%, respectivamente. La tasa de beneficio clínico fue del 59,6 y 68% y el tiempo hasta la progresión fue de 6,1 (IC95% 2,5 a 9,6) y 12,1 meses (IC95% 7,3 a 16,8), respectivamente (HR 1,13; IC95% 0,75 a 1,72; $p = 0,558$). Aunque la supervivencia global fue mayor en las mujeres que recibieron anastrozol [48,3 meses (IC95% 18,3 a 78,3)] que en las que recibieron exemestano (19,9 meses [(IC95% 15,3 a 24,5)], la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por otro lado, una revisión sistemática que utilizó técnicas de metaanálisis en red, realizó comparaciones indirectas entre distintos inhibidores de la aromatasa que, aunque no habían sido comparados directamente en un mismo ensayo clínico aleatorizado, sí habían sido comparados cada uno de ellos frente a tamoxifeno (Riemsma 2010). Por este motivo, el análisis permitió realizar comparaciones indirectas entre exemestano y anastrozol y entre exemestano y letrozol.

No obstante, los autores señalaron que no se cumplían las condiciones para poder realizar metaanálisis en red por falta de semejanza entre los estudios, lo que repercutió en una baja homogeneidad y consistencia de los análisis. Las comparaciones indirectas en esta revisión no encontraron diferencias entre exemestano y los otros dos inhibidores de la aromatasa no esteroideos en relación a ningún desenlace relevante, como la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión, o la respuesta tumoral objetiva.

Inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de segunda línea

Un ensayo clínico aleatorizado con 60 pacientes comparó anastrozol, a dosis de 1 mg diario, frente a formestano intramuscular 250 mg cada 2 semanas. El objetivo del estudio fue el de evaluar la supresión de estradiol y la tolerabilidad al tratamiento en pacientes en las que había fallado el tratamiento previo con tamoxifeno (Kleeberg 1997, Vorobiof 1999).

No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos en relación a la tasa de beneficio clínico (OR 1,33; IC95% 0,48 a 3,69), ni en la tasa de respuesta objetiva al tratamiento (OR 0,51; IC95% 0,11 a 2,38).

Calidad muy baja

Bibliografía

- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
- Goss P, Bondarenko IN, Mankhas GN, Pendergrass KB, Miller WH, Langecker P, *et al.* Phase III, double-blind, controlled trial of atamastane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(31):4961-6.
- Kleeberg UR, Dowsett M, Carrion RP, Dodwell DJ, Vorobiof DA, Aparicio LA, Robertson JFR. A randomised comparison of oestrogen suppression with anastrozole and formestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Oncology.* 1997;54 Suppl 2:19-22.
- Llombart-Cussac A, Ruiz A, Antón A, Barnadas A, Antolín S, Alés-Martínez JE, Álvarez I, Andrés R, García Saenz JA, Lao J, Carrasco E, Cámara C, Casas I, Martín M. Exemestane *versus* anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. *Cancer.* 2012;118(1):241-7.
- Vorobiof DA, Kleeberg UR, Pérez-Carrion R, Dodwell DJ, Robertson JFR, Calvo L, *et al.* A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* 1999;10:1219-25.
- Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug;123(1):9-24.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Exemestano no ha mostrado diferencias significativas frente a los inhibidores de la aromatasas no esteroideos anastrozol y letrozol ni en la supervivencia global o libre de progresión, ni en la respuesta tumoral objetiva (Riemsma 2010).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La evidencia proviene de comparaciones directas con un solo ensayo clínico aleatorizado, que además en uno de los grupos comparados incluía toremifeno y en el otro placebo, y de comparaciones indirectas para el tratamiento de primera línea. Para el tratamiento de segunda línea la evidencia proviene de un solo ensayo clínico aleatorizado. En esos estudios se incluían además pacientes con cáncer de mama avanzado, sin ser todas pacientes con metástasis y se desconocía el estado de HER2.

La evidencia disponible no encuentra diferencias relevantes entre tratamientos ni en relación a los beneficios ni a los efectos adversos.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

El Grupo de Trabajo hace notar que no se dispone de suficiente información como para formular una recomendación favorable o desfavorable a alguno de los tipos de inhibidores de la aromatasas (esteroideos frente a los no esteroideos, o viceversa).

✓

13 En el tratamiento hormonal, ¿ofrece algún beneficio la combinación de antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa?

El tratamiento combinado con inhibidores de la aromatasa y antiestrógenos ha sido poco evaluado en pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos HER2 negativo (NICE 2009, NCCN 2012).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han identificado dos ensayos clínicos aleatorizados (Mehta 2012, Bergh 2012) que evaluaron la eficacia y seguridad de anastrozol 1 mg/día frente al tratamiento combinado con anastrozol 1 mg/día y fulvestrant 500 mg el primer día, seguido de 250 mg a los 15 días y luego cada 28 días. En ambos estudios se incluyeron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, sin tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa y/o antiestrógenos o con un periodo libre de tratamiento mayor a un año. La aleatorización fue centralizada y estratificada de acuerdo al tratamiento previo con tamoxifeno.

El ensayo clínico de Mehta (2012) realizó un análisis por intención de tratar de 694 pacientes de las cuales el 38,9% (263) debutaron como enfermedad metastásica. El rango de edad varió entre 27 y 92 años, el 100% presentaban receptores hormonales positivos y el 77% (536) eran HER2 negativas.

El ensayo clínico de Bergh (2012) realizó un análisis por intención de tratar de 514 pacientes con enfermedad metastásica o tras la primera recaída tras el tratamiento de una enfermedad localizada previa. Además de incluir mujeres postmenopáusicas, también se incluyeron 15 pacientes premenopáusicas en tratamiento con agonistas de la LH-RH. El rango de edad varió entre 33 y 90 años, el 75,5% (388) presentaba receptores hormonales positivos y el HER2 no fue descrito.

Con la finalidad de dar una visión completa de los datos de ambos ensayos clínicos, sus resultados se han combinado en un metaanálisis para algunos de los desenlaces de interés (supervivencia global y libre de progresión) con el software de distribución libre *Review Manager* (RevMan 2011; versión 5.2).

Adicionalmente, el ensayo clínico SoFEA evaluó la eficacia del tratamiento combinado con fulvestrant (500 mg el primer día seguido de 250 mg en los días 15 y 29 y cada 28 días posteriormente) y anastrozol (1 mg/día); frente a fulvestrant combinado con placebo; o frente

a exemestano (25 mg/día). El estudio incluyó a 723 mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos con enfermedad avanzada o metastásica. El desenlace principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (Johnston 2013).

La supervivencia global en el estudio de Mehta 2012 de las pacientes que recibieron el tratamiento combinado con fulvestrant y anastrozol fue de 47,7 comparado con 41,3 meses en el grupo de anastrozol solo. La diferencia entre ambos tratamientos quedó en el límite de la significancia estadística (HR 0,81; IC95% 0,65 a 1; $p=0,049$). En cambio, en el estudio de Bergh 2012 la supervivencia global fue similar en ambos grupos (mediana de 38,2 y 37,8 meses, respectivamente; HR 1; IC95% 0,76 a 1,32; $p=1$).

Al combinar los datos de ambos estudios en un metaanálisis, ambos tratamientos no mostraron diferencias significativas (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.208 pacientes; HR 0,88; IC95% 0,74 a 1,04; $p=0,14$).

Los resultados referentes a la supervivencia libre de progresión fueron inconsistentes entre ambos ensayos clínicos, ya que si bien uno de los estudios mostró una mayor supervivencia libre de progresión del tratamiento combinado (Mehta 2012; mediana de 15 frente a 13,5 meses; HR 0,80; IC95% 0,68 a 0,94; $p=0,009$) el otro ensayo clínico no mostró diferencias significativas (Bergh 2012; mediana de 10,8 frente a 10,2 meses; HR 0,99; IC95% 0,81 a 1,20; $p=0,91$).

El re-análisis de los resultados de estos dos ensayos clínicos muestra cómo el tratamiento combinado con anastrozol y fulvestrant mejoró la supervivencia libre de progresión de las mujeres que recibieron el tratamiento combinado frente a las que recibieron anastrozol solo, aunque los resultados mostraron una heterogeneidad estadística considerable (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.208 pacientes; HR 0,87; IC95% 0,77 a 0,99; $p=0,03$; $I^2=62\%$).

Ninguno de los tratamientos mostró diferencias en términos de tasa de respuesta al tratamiento (Bergh 2012; OR 0,92; IC95% 0,54 a 1,58; $p=0,76$), ni en la tasa de beneficio clínico (Bergh 2012; OR 1,00; IC95% 0,71 a 1,41; $p=0,99$).

El tratamiento combinado con fulvestrant 250 mg/28 días y anastrozol 1 mg/día y el tratamiento con anastrozol parecen presentar la misma frecuencia de efectos adversos (2 ensayos clínicos aleatorizados; 1.208 pacientes; 14,7 a 16,4% y 12,7 a 16,9%, respectivamente).

Calidad moderada

Calidad baja

Calidad moderada

El ensayo SoFEa no mostró diferencias en la supervivencia libre de progresión de las mujeres tratadas con fulvestrant combinado con anastrozol [4,4 meses (IC95% 3,4 a 5,4)], las tratadas con fulvestrant combinado con placebo [4,8 meses (IC95% 3,6 a 5,5)] o las tratadas con exemestano [3,4 meses (IC95% 3,0 a 4,6)] (HR 1,00; IC95% 0,83 a 1,21; $p=0,98$).

Los efectos adversos graves se distribuyeron de manera similar entre los tratamientos comparados (fulvestrant combinado con anastrozol (36), fulvestrant más placebo (22) y exemestano (29), y los de grado 3-4 fueron raros.

Calidad moderada

Bibliografía

- Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, *et al.* FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, Im YH, Braybrooke JP, Brunt AM, Cheung KL, Jyothirmayi R, Robinson A, Wardley AM, Wheatley D, Howell A, Coombes G, Sergenson N, Sin HJ, Folklerd E, Dowsett M, Bliss JM; SoFEA investigators. 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, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989-98.
- Mehta R, Barlow W, Albain K, Vandenberg T, Dakhil S, *et al.* Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435-44.
- NICE Guideline. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. UK. 2009.
- NCCN Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. USA. 2012.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2011.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En mujeres con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, el tratamiento combinado de fulvestrant 250 mg/28 días y anastrozol 1 mg/día, comparado con anastrozol 1 mg/día, parece mejorar la supervivencia libre de progresión (Mehta 2012, Bergh 2012).

Calidad baja

En mujeres con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, el tratamiento combinado de fulvestrant y anastrozol no ha mostrado diferencias con anastrozol en términos de supervivencia, respuesta al tratamiento y beneficio clínico, sin que la combinación incremente de manera significativa la frecuencia de efectos adversos (Mehta 2012, Bergh 2012).

Calidad moderada

En mujeres con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo el tratamiento combinado de fulvestrant y anastrozol no ha mostrado una mejor supervivencia libre de progresión frente a fulvestrant o a exemestano en monoterapia (Johnston 2013).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Se han identificado tres ensayos clínicos aleatorizados con algunas limitaciones en cuanto a la precisión de los estimadores del efecto y su consistencia, por lo que la calidad de la evidencia disponible es moderada.

Los resultados sobre la supervivencia libre de progresión del tratamiento combinado de fulvestrant y anastrozol son contradictorios y solamente ha mostrado un beneficio moderado al compararlo con anastrozol solo. El tratamiento combinado no ha mostrado ningún impacto sobre la supervivencia global. La frecuencia de efectos adversos en las pacientes sometidas a tratamiento combinado es similar a los observados con tratamientos con inhibidores de la aromatasas en monoterapia.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, se sugiere no administrar el tratamiento combinado con anastrozol y fulvestrant, debido a su escaso beneficio en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

Débil

14 ¿Cuándo estaría justificada la adición de un tratamiento biológico (antiangiogénicos, inhibidores de m-TOR) para intentar incrementar la eficacia y/o revertir la resistencia al tratamiento hormonal?

En pacientes con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, la aparición de resistencia al tratamiento hormonal es frecuente. Estudios preclínicos han demostrado que algunos mecanismos de resistencia estarían relacionados con el potencial angiogénico del tumor y/o la activación de la vía de transducción del m-TOR (*mammalian target of rapamycin*). Así, algunos autores han evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con antiangiogénicos o inhibidores de m-TOR para revertir la resistencia al tratamiento hormonal.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han valorado los siguientes estudios:

Tratamiento antiangiogénico

Un ensayo clínico de fase II no aleatorizado (Yardley 2011) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas y anastrozol 1 mg/día frente a bevacizumab y fulvestrant 500 mg el primer día del ciclo, seguido de 250 mg el día 15 y seguido de 250 mg cada 28 días. Se incluyeron 79 pacientes postmenopáusicas con enfermedad metastásica y con receptores hormonales positivos en primera línea de tratamiento.

El ensayo clínico aleatorizado fase III LEA (Martin 2012, Loibl 2013) evaluó la adición de bevacizumab a tratamiento hormonal en la primera línea de tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 negativo, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos. El estudio aleatorizó a 380 mujeres a recibir tratamiento con bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas combinado con letrozol 2,5 mg/día o fulvestrant 250 mg cada 4 semanas frente al tratamiento hormonal solo. El desenlace principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión, pero también se evaluó la supervivencia global, el tiempo hasta el fallo del tratamiento, la tasa de respuesta y su duración, el beneficio clínico, y la seguridad.

Un estudio observacional prospectivo (Fabi 2012) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con solo bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días frente a la combinación de bevacizumab y hormonoterapia (fármacos no reportados). Las 35 pacientes incluidas habían sido tratadas con paclitaxel y bevacizumab por un periodo no menor a 6 meses, 3 semanas después la quimioterapia se continuó con solo bevacizumab o bevacizumab y hormonoterapia como terapia de mantenimiento. El 83% (29) de las mujeres eran postmenopáusicas, y el 86% (30) presentaban receptores hormonales positivos.

Bevacizumab combinado con anastrozol o fulvestrant

El tratamiento con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con anastrozol 1 mg/día parece ser más eficaz que bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con fulvestrant 250 mg/28 días, en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 79 mujeres; mediana de 9 y 21 meses, respectivamente).

El tratamiento con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con anastrozol 1 mg/día parece ser igual de eficaz que bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con fulvestrant 250 mg/28 días, en cuanto a la supervivencia a 1 año (1 estudio; 79 mujeres; 73% (IC95% 57 a 84) y 84% (IC95% 68 a 93), respectivamente). Comparado con la combinación de bevacizumab y fulvestrant, el tratamiento con bevacizumab combinado con anastrozol resultaría en 110 supervivientes más por cada 1.000 pacientes que recibieran el tratamiento.

El tratamiento con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con anastrozol 1 mg/día parece ser igual de eficaz que bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con fulvestrant 250 mg/28 días, en términos de respuesta al tratamiento (1 estudio; 79 mujeres; 27 y 47%, respectivamente).

El tratamiento con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con anastrozol 1 mg/día parece presentar una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 comparado con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con fulvestrant 250 mg/28 días (1 estudio; 79 mujeres; tasa de efectos de 15/41 mujeres y 26/38 mujeres, respectivamente). El tratamiento combinado de bevacizumab y anastrozol resultaría en 318 efectos adversos más por cada 1.000 pacientes que recibieran el tratamiento frente a la combinación de bevacizumab y fulvestrant.

Calidad muy baja

Bevacizumab combinado con letrozol o fulvestrant

El estudio LEA ha mostrado que el tratamiento combinado de bevacizumab con letrozol o fulvestrant no aporta una mayor supervivencia libre de progresión que el tratamiento hormonal solo (19,3 frente a 14,4 meses; HR 0,83; IC95% 0,65 a 1,06; $p=0,126$). Los resultados preliminares de la supervivencia global tampoco mostraron diferencias entre los grupos (52,1 frente a 51,8 meses; $p=0,518$). La combinación de bevacizumab y letrozol o fulvestrant mostró una mayor tasa de respuesta (40,8 frente a 21,9%; $p<0,0001$) y de beneficio clínico (76,8% frente a 67,4%; $p=0,041$), pero la mediana de la duración de la respuesta fue similar entre los grupos (17,6 frente a 13,3 meses; $p=0,434$).

El tratamiento combinado mostró un mayor porcentaje de efectos adversos que el tratamiento hormonal solo (trombocitopenia 20 frente a 9%; astenia 53 frente a 28%; hemorragias 9 frente a 2%; hipertensión 61 frente a 17% y proteinuria 34 frente a 3%).

Calidad moderada

Tratamiento de mantenimiento con bevacizumab combinado con hormonoterapia

El tratamiento de mantenimiento combinado de bevacizumab y hormonoterapia ha mostrado mayor eficacia en términos de supervivencia libre de progresión comparado con bevacizumab solo (35 mujeres; mediana de 4,1 meses (IC95% 1,9 a 6,2) y 13 meses (IC95% 6,2 a 27,5), respectivamente; $p=0,05$). El tratamiento combinado también ha mostrado una mayor respuesta al tratamiento (1 estudio; 35 mujeres; tasa de respuesta de 33 y 60%, respectivamente; p =no descrito). Los efectos adversos graves más comunes fueron la proteinuria (11,4%) y la hipertensión (8,5%).

Calidad muy baja

Inhibidores de m-TOR

Una revisión sistemática sin metaanálisis (Zagouri 2012), valoró la eficacia y seguridad del tratamiento con inhibidores de m-TOR en pacientes con cáncer de mama. Los autores identificaron 6 ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento con inhibidores de m-TOR en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Dos estudios compararon la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano, tamoxifeno o letrozol (Baselga 2012, Bachelot 2012), dos estudios evaluaron temsiriolimus y letrozol (Chow 2006, Baselga 2005) y uno evaluó sirolimus y tamoxifeno (Bhattacharyya 2011). Posterior a la publicación de esta revisión se ha identificado el estudio de Wolff 2013 que recoge los datos publicados previamente por Chow 2006 y Baselga 2005.

Tratamiento combinado con everolimus

El ensayo clínico BOLERO-2 se ha comentado en la pregunta clínica sobre el tratamiento hormonal de primera y segundas y sucesivas líneas en mujeres postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. El estudio evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con exemestano y everolimus frente a exemestano en 724 pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento con anastrozol o letrozol (Baselga 2012).

Un ensayo clínico de fase II aleatorizado (Bachelot 2012) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con tamoxifeno 20 mg/día y everolimus 10 mg/día, frente a solo tamoxifeno, en pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Se realizó una aleatorización estratificada de 111 pacientes de acuerdo al tipo de resistencia (primaria o secundaria) a los inhibidores de la aromatasas.

El tratamiento combinado con exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día mostró una mayor eficacia que exemestano solo en términos de supervivencia libre de progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 724 mujeres; HR 0,43; IC95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). El análisis final de los resultados del estudio confirmó estos datos, resultando en una ganancia de 7 meses en la supervivencia libre de progresión en las mujeres tratadas con la combinación de exemestano y everolimus en relación a las tratadas con exemestano solo (exemestano y everolimus 11 meses frente a exemestano 4,1 meses; HR 0,38; IC95% 0,31 a 0,48) (Yardley 2013).

El tratamiento combinado también mostró una mayor proporción de mujeres con respuesta al tratamiento (tasa de respuesta exemestano y everolimus del 9,5% (7,0 a 12,4); tasa de respuesta exemestano del 0,4% (0,0-2,3); $p < 0,001$), que resultaría en 91 respuestas más por cada 1.000 pacientes que recibirían la combinación frente a exemestano solo.

Se dispone de los datos de supervivencia global del estudio BOLERO-2 comunicados en la *European Breast Cancer Conference* (Piccart 2014). Los investigadores del estudio describieron una supervivencia global de 31 meses para el tratamiento combinado (IC95% 28,0 a 34,6) y de 26,6 para el tratamiento con exemestano solo (IC95% 22,6 a 33,1). La diferencia de 4,4 meses entre los dos tratamientos no fue estadísticamente significativa (HR 0,89; IC95% 0,73 a 1,10; $p = 0,1426$).

El tratamiento combinado de exemestano 25 mg/día y everolimus 10 mg/día presentó una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (23 y 12%, respectivamente), 110 mujeres más con efectos adversos grado 3/4 por cada 1.000 mujeres que recibirían el tratamiento comparado con exemestano solo.

El tratamiento combinado con tamoxifeno 20 mg/día y everolimus 10 mg/día parece ser más eficaz que tamoxifeno solo en términos de supervivencia (1 ensayo clínico aleatorizado; 111 mujeres; HR 0,45; IC95% 0,24 a 0,81; $p = 0,007$), lo que resultaría en 248 muertes menos por cada 1.000 mujeres que recibirían la combinación frente a tamoxifeno solo. El tratamiento de everolimus y tamoxifeno también ha mostrado un mayor tiempo hasta la progresión comparado con tamoxifeno solo (1 ensayo clínico aleatorizado; 111 mujeres; HR 0,54; IC95% 0,36 a 0,81; $p = 0,002$), así como un mayor beneficio clínico (1 ensayo clínico aleatorizado; 111 mujeres; beneficio clínico con tamoxifeno y everolimus del 61% (47 a 74); beneficio clínico con tamoxifeno del 42% (29-56); $p = 0,045$). El tratamiento combinado con tamoxifeno y everolimus resultaría en 190 mujeres más con beneficio clínico por cada 1.000 que recibirían la combinación comparado con tamoxifeno solo. Ambos tratamientos no han mostrado diferencias en la frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (1 ensayo clínico aleatorizado; 111 mujeres; 32 efectos en el grupo de 54 y 57 mujeres, respectivamente).

Calidad alta

Calidad baja

Tratamiento combinado con temsirolimus

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (Wolff 2013) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con letrozol 2,5 mg/día y temsirolimus 30 mg/día por 5 días cada 2 semanas, frente a letrozol y placebo, en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico y receptores hormonales positivos. Se realizó una aleatorización de 1.112 pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa para la enfermedad avanzada/metastásica. El 44% (483) de las pacientes incluidas eran HER2 negativo, el 35% (396) HER2 desconocido y el 21% (231) HER2 positivo.

El tratamiento combinado de letrozol 2,5 mg/día y temsirolimus 30 mg/día (durante 5 días cada 2 semanas), frente a letrozol y placebo no mostró diferencias en cuanto a la supervivencia global (1 ensayo clínico aleatorizado; 1.112 mujeres; HR 0,89; IC95% 0,65 a 1,23; p=0,5), la supervivencia libre de progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 1.112 mujeres; HR 0,90; IC95% 0,76 a 1,07; p=0,25), mientras que mostró una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (1 ensayo clínico aleatorizado; 1.112 mujeres; 24 y 37%, respectivamente), resultante en 127 mujeres más con efectos adversos grado 3/4 por cada 1.000 que recibieran el tratamiento comparado con letrozol placebo.

Calidad moderada

Tratamiento combinado con sirolimus

Un ensayo clínico en fase II (Bhattacharyya 2011) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con tamoxifeno 20 mg/día y sirolimus 2 mg/día, frente a solo tamoxifeno, en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se evaluaron dos grupos de pacientes: i) 200 pacientes que habían presentado fracaso al tratamiento con inhibidores de la aromatasa y/o tamoxifeno y ii) 200 pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo sin exposición previa a inhibidores de la aromatasa.

En pacientes con fracaso al tratamiento con inhibidores de la aromatasa y/o tamoxifeno, el tratamiento combinado de tamoxifeno 20 mg/día y sirolimus 2 g/día, comparado con solo tamoxifeno 20 mg/día, mejoró el tiempo hasta la progresión (1 estudio; 200 pacientes; medianas de 3 y 11 meses, respectivamente) y el porcentaje de respuesta al tratamiento (1 estudio; 200 pacientes; 4 y 40%, respectivamente).

Calidad baja

En pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa la comparación comentada mostró un mejor tiempo hasta la progresión del tratamiento combinado (1 estudio; 200 pacientes; medianas de 9 y 16 meses, respectivamente), así como del porcentaje de respuesta al tratamiento (1 estudio; 200 pacientes; 36 y 68%, respectivamente).

Bibliografía

- Awada A, Cardoso F, Fontaine C, Dirix L, De Grève J, Sotiriou C, *et al.* The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics. *Eur J Cancer.* 2008;44:84-91.
- Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, *et al.* Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2718-24.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
- Baselga J, Roché H, Fumoleau P, Campone M, Colomer R, Cortes-Funes H, *et al.* Treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with temsirolimus: a randomized, 3-arm, phase 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94 [Abstract 1068].
- Bhattacharyya GS, Biswas J, Singh JK, Singh M, Govindbabu K, Ranade AA, *et al.* Reversal of tamoxifen resistance (hormone resistance) by addition of sirolimus (mTOR inhibitor) in metastatic breast cancer. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Edition Stockholm, Sweden. 2011. Abstract 16LBA.
- Chow LWC, Sun Y, Jassem J, Baselga J, Hayes DF, Wolff AC, *et al.* Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100 [Abstract 6091].
- Fabi A, Russillo M, Ferretti G, Metro G, Nisticò C, *et al.* Maintenance bevacizumab beyond first-line paclitaxel plus bevacizumab in patients with Her2-negative hormone receptor-positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. *BMC Cancer.* 2012;12:482.
- Loibl SL, De la Haba RH, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Antón A, Carrasco E, Aktas B, Mehta K, Martín M. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer-final analysis LEA study. *European Journal of Cancer* 2013;49(Suppl 2):S399, ab1851.
- Martín M, Loibl S, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Antón A, Guerrero A, Aktas B, Schoenegg W, Muñoz M, García-Sáenz JA, Gil M, Ramos M, Carrasco E, Liedtke C, Wachsmann G, Mehta K, De la Haba JR; GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group) and GBG (German Breast Group). Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer-First efficacy results from the LEA study. *Cancer Research.* 2012 Dec; 72(24) suppl 3. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S1-7.
- Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, Pritchard K, Noguchi S, Rugo H, Gnant M, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. *European Journal of Cancer.* 2014;50(Suppl 3):S1.
- Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, Garin AM, Brinca S, *et al.* Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):195-202.

- Yardley D, Burris H, Clark B, Shipley D, Rubin M, *et al.* Hormonal Therapy Plus Bevacizumab in Postmenopausal Patients who have Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clinical Breast Cancer*. 2011;11(3):146-52.
- Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwahl D, Rugo HS. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870-84.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):662-72.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tratamiento combinado con bevacizumab y letrozol

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento combinado con bevacizumab y tratamiento hormonal (letrozol o fulvestrant) no ha mostrado una mejora en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global, comparado con el tratamiento hormonal únicamente, resultando en una mayor tasa de efectos adversos (Martin 2012, Loibl 2013).

Calidad moderada

Tratamiento combinado con everolimus y exemestano

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal de segunda línea con una combinación de exemestano y everolimus, comparado con exemestano solo, mejora la supervivencia libre de progresión, pero no la global. El tratamiento combinado mejora la tasa de respuesta global al tratamiento, con una mayor frecuencia de efectos adversos (Baselga 2012, Yardley 2013, Piccart 2014).

Calidad alta

Tratamiento combinado con everolimus y tamoxifeno

En mujeres con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, el tratamiento con everolimus 10 mg/día y tamoxifeno 20 mg/día, comparado con solo tamoxifeno, parece ser más eficaz en términos de supervivencia, tiempo hasta la progresión y beneficio clínico, sin incrementar la frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (Bachelot 2012).

Calidad baja

Tratamiento combinado con temsirolimus

En mujeres con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos, el tratamiento con temsirolimus 30 mg/día y letrozol 2,5 mg/día, comparado con letrozol 2,5 mg/día y placebo, parece ser igual de eficaz en cuanto a la supervivencia y la supervivencia libre de progresión, incrementando la frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (Wolff 2013).

Calidad moderada

Tratamiento combinado con sirolimus

En mujeres con cáncer de mama metastásico que han presentado fracaso al tratamiento con tamoxifeno y/o inhibidores de la aromataasa, el tratamiento con sirolimus 2 g/día y tamoxifeno 20 mg/día, comparado con solo tamoxifeno, parece ser más eficaz en cuanto al tiempo hasta la progresión y la respuesta al tratamiento. En las mujeres sin tratamiento previo con inhibidores de la aromataasa, el tratamiento con sirolimus 2 g/día y tamoxifeno 20 mg/día, comparado con solo tamoxifeno, parece ser más eficaz en mejorar el tiempo hasta la progresión y la respuesta al tratamiento (Bhattacharyya 2011).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Parte de la evidencia disponible proviene de ensayos clínicos no aleatorizados, aleatorizados de fase I o II, no ciegos o con escasa potencia estadística, por lo que los resultados son imprecisos y la calidad de la evidencia es baja.

Los resultados negativos del estudio LEA han llevado al Grupo de Trabajo a formular una recomendación en contra del tratamiento combinado de bevacizumab y tratamiento hormonal.

El Grupo de Trabajo ha decidido reflejar los resultados del ensayo clínico BOLERO-2 en la pregunta referida a la segunda línea de tratamiento hormonal.

Los efectos adversos son frecuentes en las pacientes tratadas con bevacizumab o inhibidores de m-TOR. Particularmente, el estudio que evaluó el tratamiento con letrozol y temsirolimus frente a letrozol y placebo no demostró un beneficio en la eficacia y por el contrario mostró una mayor frecuencia de efectos adversos.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

Se sugiere consultar la pregunta clínica 11 en la que se desarrolla la síntesis de la evidencia disponible para el uso de tratamiento hormonal de segunda línea en mujeres postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y receptores hormonales positivos no se recomienda añadir bevacizumab al tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozol o letrozol) o fulvestrant para mejorar la eficacia o revertir la resistencia al tratamiento hormonal.

Fuerte

En pacientes con cáncer de mama metastásico, postmenopáusicas y receptores hormonales positivos no se sugiere añadir temsirolimus o sirolimus al tratamiento con letrozol.

Débil

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia que hayan progresado a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, se recomienda como segunda línea el tratamiento con fulvestrant a dosis de 500 mg o una combinación de exemestano con everolimus.

Fuerte

3.1. Tratamiento sistémico

3.1.2. Tratamiento de pacientes HER2 negativas

15 En mujeres con cáncer de mama metastásico que sean HER2 negativo con indicación de quimioterapia, ¿qué fármacos o esquemas son más activos en primera línea?

16 ¿Cuál es el tratamiento que se puede ofrecer a las pacientes que ya han recibido algún esquema de antraciclinas y taxanos?

Taxanos en monoterapia o en combinación

Un metaanálisis de datos de pacientes individuales recogió información de 11 ensayos clínicos (3.950 pacientes) que evaluaron el efecto de un tratamiento con taxanos en monoterapia o en combinación con antraciclinas en la primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica (Piccart-Gebhart 2008). Los estudios considerados en este metaanálisis incluían mujeres que no habían recibido antraciclinas en adyuvancia, o un bajo porcentaje de mujeres de estas características.

Se analizaron los datos de tres ensayos clínicos que evaluaron el efecto de un taxano en monoterapia frente a doxorrubicina, y de ocho ensayos que evaluaron una combinación de antraciclinas y taxanos (y ciclofosfamida en un ensayo) frente a antraciclinas y ciclofosfamida (y fluorouracilo en cuatro ensayos).

En los ensayos clínicos de taxanos en monoterapia la tasa de respuesta global (38 frente a 33%; $p=0,08$) y la supervivencia global (HR 1,01; IC95% 0,88 a 1,16; $p=0,9$) fueron similares a las de las antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con taxanos mostró una supervivencia libre de progresión inferior a la de las antraciclinas (HR 1,19; IC95% 1,04 a 1,36; $p=0,1$).

Los taxanos en combinación con antraciclinas mostraron una mejor tasa de respuesta (57 frente a 46%; $p<0,001$) y una mejor supervivencia libre de progresión (HR 0,92; IC95% 0,85 a 0,99; $p=0,03$) que las antraciclinas, pero no mostraron diferencias significativas en términos de supervivencia global (HR 0,95; IC95% 0,88 a 1,03; $p=0,24$).

Calidad alta

Retratamiento con antraciclinas en pacientes que habían recibido un esquema con antraciclinas en adyuvancia

Dos revisiones de la literatura evaluaron el beneficio derivado de retratar con antraciclinas a las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que habían recibido un esquema con antraciclinas en adyuvancia (Morabito 2007, Moreno Aspitia 2009).

La revisión Morabito 2007 identificó cuatro estudios que valoraron el beneficio de retratar con antraciclinas en la primera línea de la enfermedad metastásica. Los cuatro estudios incluyeron un grupo de pacientes que no habían recibido tratamiento adyuvante y otro grupo que había recibido tratamiento con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) o un esquema similar o antraciclinas. La primera línea de la enfermedad metastásica fue diferente en los estudios: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo (CAF; Kardinal 1998); ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluorouracilo (CEF; Venturini 1996); epirubicina y paclitaxel (Gennari 2004); o un régimen basado en antraciclinas (Pierga 2001). Los estudios evaluaron la tasa de respuesta objetiva, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global. Los resultados fueron consistentes entre los estudios para los tres desenlaces de interés y en dos de ellos los resultados fueron peores en las pacientes que habían recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante.

En el estudio en el que las pacientes recibieron CEF como primera línea para la enfermedad metastásica (Venturini 1996) las pacientes que no habían recibido tratamiento adyuvante mostraron una mayor supervivencia global (21,1 meses) que aquellas pre-tratadas con CMF (15,3 meses) o con antraciclinas (15,8 meses); HR no tratadas frente a pre-CMF 1,5; IC95% 1,4 a 2,4; HR no tratadas frente a pre-antraciclinas 1,9; IC95% 0,9 a 2,2; $p < 0,001$). Las pacientes no tratadas también mostraron un mejor supervivencia libre de progresión que las mujeres tratadas anteriormente (pre-tratadas con CMF 8,8 meses frente pre-tratadas con antraciclinas 6,6 meses frente no tratadas 11,4 meses; $p < 0,001$) y una mejor tasa de respuesta (pre-tratadas con CMF 43% frente pre-tratadas con antraciclinas 44% frente no tratadas 58%; $p = 0,02$).

El estudio con una primera línea para la enfermedad metastásica basada en antraciclinas (Pierga 2001) mostró unos resultados similares (mediana de supervivencia en pre-tratadas 19 meses frente a no tratadas 26 meses; TTP pre-tratadas 10 meses frente no tratadas 14 meses; tasa de respuesta pre-tratadas 56% frente no tratadas 66%; $p < 0,0001$). Los autores de la revisión destacan la posibilidad de un sesgo de selección en estos estudios en los que las pacientes con peor pronóstico hubieran podido ser elegidas para un tratamiento adyuvante con antraciclinas.

Calidad baja

Por otro lado, la revisión recoge los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con una muestra pequeña en primera línea de la enfermedad metastásica que comparó la combinación de epirubicina y docetaxel (ED) frente a docetaxel en monoterapia (D) en 51 mujeres que habían sido tratadas con epirubicina en adyuvancia (Pacilio 2001). El estudio fue interrumpido prematuramente por problemas de reclutamiento. Los resultados fueron similares entre ambos grupos (mediana de supervivencia ED 18 meses frente D 21 meses; TTP 9 meses frente D 11 meses; tasa de respuesta ED 72% frente D 79%) aunque el tratamiento combinado mostró una mayor toxicidad (leucopenia, náusea y estomatitis). Teniendo en cuenta estos resultados, los autores de la revisión de la literatura desaconsejan el retratamiento con antraciclinas en la primera línea de la enfermedad metastásica en las pacientes que hayan sido pretratadas con estos mismos fármacos.

Doxorrubicina liposomal

Dos ensayos clínicos fase III comprobaron en mujeres con cáncer de mama metastásico si doxorrubicina encapsulada en liposomas combinada con ciclofosfamida reducía la cardiotoxicidad de doxorrubicina convencional, manteniendo una eficacia antitumoral similar (Batist 2001, Harris 2002).

El primer estudio incluyó a 297 mujeres que no habían recibido tratamiento para la enfermedad metastásica, de las cuales solamente el 10% había recibido tratamiento con antraciclinas en adyuvancia, a recibir 60 mg/m² de doxorrubicina convencional o doxorrubicina encapsulada en liposomas combinada con 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Batist 2001). Harris 2002 aleatorizó a 224 mujeres con cáncer de mama metastásico y sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica a recibir 75 mg/m² de doxorrubicina encapsulada en liposomas o doxorrubicina convencional cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Solamente el 18% de las pacientes en el estudio habían recibido doxorrubicina en adyuvancia.

Por otro lado, una revisión de la literatura evaluó la actividad del retratamiento con doxorrubicina liposomal pegilada (DLP) en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas, centrándose en el beneficio clínico (Al-Batran 2010). La revisión realizó un análisis combinado de cuatro estudios que incluyeron un total de 935 pacientes de las cuales 274 recibieron tratamiento con doxorrubicina liposomal pegilada.

Los dos primeros estudios fueron sendos ensayos clínicos de fase II no controlados con un total de 125 participantes, de las cuales 112 habían recibido antraciclinas previamente (Al-Batran 2006a, Al-Batran 2006b), mientras que los otros dos estudios fueron dos ensayos clínicos de fase III. En el primero se aleatorizaron 301 mujeres (124 tratadas previamente con antraciclinas) a un tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada o una combinación de vinorelbina, mitomicina C y vinblastina (Keller 2004). El otro ensayo aleatorizó a 509 mujeres (de las cuales solamente 38 habían recibido antraciclinas) a un tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada o doxorubicina convencional (O'Brien 2004). Los estudios (salvo Al-Batran 2006b) administraron doxorubicina liposomal pegilada en dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas.

En el ensayo de Batist 2001, un porcentaje menor de pacientes tratadas con doxorubicina encapsulada en liposomas sufrieron cardiotoxicidad comparado con doxorubicina convencional (6 frente a 21%; p=0,0002), manteniendo una actividad anti-tumoral similar. Este menor porcentaje de cardiotoxicidad también se observó en el ensayo de Harris 2002 (13 frente a 29%; HR 3,48; IC95% 1,79 a 6,78; p=0,0001).

Aunque la tasa de respuesta global en el ensayo de Batist 2001 fue la misma entre ambos grupos (43%), las mujeres que habían recibido doxorubicina en adyuvancia mostraron un mayor porcentaje de respuesta cuando recibieron doxorubicina encapsulada (50 frente a 20%). Este resultado también se observó en el ensayo de Harris 2002 (tasa de respuesta global 26% en ambos grupos; p=0,97; tasa de respuesta en mujeres con antraciclinas previas 17 frente a 5%).

En ninguno de estos dos estudios se observaron diferencias en la mediana de supervivencia libre de progresión (Batist 2001 5,1 frente a 5,5 meses; p=0,82; Harris 2002 3,8 frente a 4,3 meses; p=0,59) ni en la supervivencia global (Batist 2001 19 frente a 16 meses; p=0,79; Harris 2002 16 frente a 20 meses; p=0,09).

El análisis combinado de los estudios que evaluaron el retratamiento con doxorubicina encapsulada en liposomas en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas mostró una tasa de beneficio clínico del 37,2% (IC95% 32,4 a 42), una supervivencia libre de progresión de 3 meses (IC95% 2,8 a 3,7) y una supervivencia global de 11 meses (IC95% 8,9 a 13,1).

Por su parte, en el ensayo de Keller 2004 la supervivencia libre de progresión fue similar para doxorubicina liposomal pegilada y para el tratamiento combinado (medianas de 2,9 y 2,5 meses; HR 1,26; IC95% 0,98 a 1,62; p=0,11), aunque en las pacientes que no habían sido tratadas previamente con antraciclinas la supervivencia fue algo superior en las tratadas con doxorubicina (medianas de 5,8 y 2,1 meses; HR 2,40; IC95% 1,16 a 4,95; p=0,01). No se observaron diferencias entre los tratamientos dependiendo de si las mujeres habían mostrado una resistencia a las antraciclinas o no.

No se observaron tampoco diferencias significativas entre los dos tratamientos en la supervivencia global (medianas de 10,4 meses doxorubicina liposomal pegilada y 9 meses (comparador); HR 1,07; IC95% 0,79 a 1,45; $p=0,57$). Estos resultados fueron homogéneos independientemente de si las mujeres habían sido tratadas previamente o no con antraciclinas o si habían mostrado o no una resistencia al tratamiento. De igual modo, la tasa de beneficio clínico, calculada basándose en el funcionamiento físico y social y en áreas de calidad de vida global del instrumento EORTC-QLQ-C30, fue similar en ambos tratamientos comparados, así como el tiempo sin toxicidad o hasta la progresión.

En relación a la toxicidad, los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas (23 y 31%), vómitos (17 y 20%) y astenia (9 y 20%). Las mujeres tratadas con doxorubicina padecieron más eritrodisestesia palmoplantar (37% de las participantes; 18% de ellas de grado 3, 1 paciente grado 4) y estomatitis (22%; 5% grados 3/4). Por otra parte, en las tratadas con el triplete fue más frecuente la neuropatía (11%; 0,8% de ellas de grado 3/4), el estreñimiento (16%; 2% de grado 3/4) y las neutropenias (14%; 8% con grado 3/4).

Taxanos en monoterapia en mujeres con progresión de la enfermedad tras recibir antraciclinas como tratamiento adyuvante o en la primera línea de la enfermedad metastásica

Un ensayo clínico fase III comparó un tratamiento con docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas con un tratamiento combinado de vinblastina 6 mg/m² cada 3 semanas y mitomicina 12 mg/m² cada 6 semanas (MV) en 392 mujeres que habían progresado en el transcurso o tras una primera línea de antraciclinas para la enfermedad metastásica, o que habían recaído en los 12 meses siguientes a la interrupción de un tratamiento adyuvante con antraciclinas (Nabholz 1999). En el estudio, el 55% de las participantes eran resistentes a las antraciclinas (recaída durante los 12 meses posteriores al tratamiento adyuvante, recaída durante el tratamiento adyuvante, progresión de la enfermedad tras una respuesta o progresión de la enfermedad sin respuesta ni estabilización de la enfermedad). El tratamiento con docetaxel mostró un mayor porcentaje de pacientes con respuesta (30 frente a 11,6%; $p<0,0001$), incluso entre las mujeres con resistencia al tratamiento previo con antraciclinas (29,6 frente a 6,7%; $p<0,01$).

El tiempo hasta la progresión y la supervivencia global también fueron mayores en las pacientes tratadas con docetaxel (mediana de TTP 19 frente a 11 semanas; $p=0,001$; mediana de supervivencia 11,4 frente a 8,7 meses; $p=0,0097$). La neutropenia de grado 3/4 fue mayor en las pacientes que recibieron docetaxel (93,1 frente a 62,5%; $p<0,05$), mientras que la trombocitopenia de grado 3/4 fue mayor en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado (12 frente a 4,1%; $p<0,05$). Los abandonos del tratamiento o la toxicidad letal fue similar entre los grupos (MV 10,1% frente a docetaxel 13,8%; MV 1,6% frente a docetaxel 2%, respectivamente).

Calidad moderada

Calidad baja

Los resultados fueron similares en un ensayo fase III que comparó docetaxel con un tratamiento secuencial de metotrexato y 5-fluorouracilo en 283 pacientes que habían progresado en el transcurso o tras una primera línea de antraciclina para la enfermedad metastásica (el 80% de los participantes), o que habían recaído en los 12 meses siguientes a la interrupción de un tratamiento adyuvante con antraciclina (Sjöström 1999). Aunque no se observaron diferencias en la supervivencia, el tratamiento con docetaxel mostró un mayor tiempo hasta la progresión (6,3 frente a 3 meses; $p < 0,001$); la diferencia se mantuvo en todos los subgrupos de pacientes. La tasa de respuesta también fue mayor entre las mujeres tratadas con docetaxel (42 frente a 21%; $p < 0,001$), pero también lo fue el porcentaje de mujeres con efectos adversos (leucopenia, infecciones, neuropatía, edema, astenia, alopecia), aunque los efectos adversos graves fueron poco frecuentes en ambos grupos.

En un ensayo clínico fase III que comparó dos taxanos como monoterapia se aleatorizaron 449 mujeres con cáncer de mama metastásico con los mismos criterios de inclusión que en los estudios anteriores, a un tratamiento con docetaxel 100 mg/m² o paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Jones 2005). El tratamiento con docetaxel mostró una mayor supervivencia global (15,4 frente a 12,7 meses; HR 1,41; IC95% 1,15 a 1,73; $p = 0,03$), y un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad (5,7 frente a 3,6 meses; HR 1,64; IC95% 1,33 a 2,02; $p < 0,0001$). Pese a que la diferencia no fue significativa, la tasa de respuesta también fue mayor en las pacientes que recibieron docetaxel (32 frente a 25%; $p = 0,10$). Las mujeres que recibieron docetaxel tuvieron un mayor porcentaje de efectos adversos tanto hematológicos como no hematológicos, hecho que no repercutió en la calidad de vida de las mujeres, que fue similar entre ambos grupos.

Un ensayo clínico aleatorizado fase III (Gradishar 2005) comparó la eficacia y la seguridad de ciclos de 3 semanas de nab-paclitaxel (260 mg/m²) frente al paclitaxel estándar (175 mg/m²) en 454 mujeres con cáncer de mama metastásico, de las cuales el 77% había recibido un tratamiento previo con antraciclina. La mitad recibió este tratamiento para la enfermedad metastásica.

La tasa de respuesta global fue mayor entre las mujeres que recibieron nab-paclitaxel comparado con paclitaxel estándar independientemente de la línea de tratamiento (33% (IC95% 27 a 39) frente a 19% (IC95% 13 a 23); $p = 0,001$). El tiempo hasta la progresión de la enfermedad también fue mayor en las pacientes que recibieron nab-paclitaxel (23 semanas frente a 16,9; HR 0,75 (intervalo de confianza no descrito); $p = 0,06$). No se observaron diferencias en la supervivencia global (65 semanas frente a 55; $p = 0,37$).

Aunque ambos tratamientos mostraron un perfil de seguridad similar, la neuropatía sensitiva de grado 3 fue mayor entre las mujeres tratadas con nab-paclitaxel (10 frente a 2%; $p < 0,001$). No se observaron casos de grado 4 y en el caso de nab-paclitaxel la neuropatía se resolvía con la interrupción del tratamiento o la disminución de dosis. No se describieron reacciones de hipersensibilidad al tratamiento.

Calidad baja

Combinaciones de taxanos en mujeres con progresión de la enfermedad tras recibir antraciclinas como tratamiento adyuvante o en la primera línea de la enfermedad metastásica

Un ensayo clínico fase III comparó un tratamiento combinado de docetaxel 75 mg/m² con capecitabina 1.250 mg/m² dos veces al día durante los días 1 a 14 en ciclos de 21 días frente a un tratamiento de docetaxel 100 mg/m² en ciclos de 21 días en 511 pacientes que habían progresado en el transcurso o tras una primera línea de antraciclinas para la enfermedad metastásica (60% de las participantes), o que habían recaído en los 24 meses siguientes a la finalización de un tratamiento adyuvante con antraciclinas (O'Shaughnessy 2002). El tratamiento combinado mostró una mayor supervivencia global (14,5 frente a 11,5 meses; HR 0,77; IC95% 0,63 a 0,94; $p = 0,01$), un mayor tiempo hasta la progresión (6,1 frente a 4,2 meses; HR 0,65; IC95% 0,54 a 0,78; $p = 0,0001$), y una mayor tasa de respuesta (42 frente a 30%; $p = 0,006$). Aunque los efectos adversos de grado 3 se produjeron con mayor frecuencia en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado (71 frente a 49%), los de grado 4 fueron más comunes en el grupo de docetaxel (31 frente a 25%). Los efectos adversos más destacables en el grupo de tratamiento combinado fueron los gastrointestinales (17% de pacientes con estomatitis de grado 3) y la eritrodisestesia palmoplantar (24% de las pacientes con grado 3).

Calidad moderada

Tres ensayos clínicos han evaluado la combinación de taxanos y gemcitabina. El primer ensayo clínico fase III comparó un tratamiento en la primera línea de la enfermedad metastásica con una combinación de gemcitabina (1.250 mg/m² en el primer y octavo días) con paclitaxel (175 mg/m² en el primer día) en ciclos de 21 días frente a monoterapia con paclitaxel (175 mg/m² cada 21 días), en 529 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían progresado tras un tratamiento adyuvante con antraciclinas (Albain 2008). El tratamiento combinado mostró un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad (6,1 frente a 3,9 meses; HR 0,70; IC95% 0,59 a 0,85; p long Rank test = 0,0002), supervivencia global (18,6 frente a 15,8 meses; HR 0,78; IC95% 0,64 a 0,96; $p = 0,01$), y tasa de respuesta (41 frente a 26%; $p = 0,0002$). El tratamiento combinado resultó en una mayor toxicidad hematológica de grado 4, mientras que la toxicidad no hematológica fue similar entre ambos grupos.

Calidad moderada

Otro ensayo clínico fase III comparó una combinación de gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y docetaxel (100 mg/m² en el día 8) frente a monoterapia con docetaxel (100 mg/m² en el día 1) en ciclos de 21 días, en 170 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que habían sido tratadas con antraciclinas en adyuvancia o en la primera línea de la enfermedad avanzada (Nielsen 2011). Aunque el tratamiento combinado mostró un aumento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (10,3 frente a 8,3 meses; HR 0,68; IC95% 0,51 a 0,90; p=0,007), la respuesta global (36 frente a 34%) y la supervivencia global (19,7 frente a 17,9 meses; p=0,57) fueron similares. La neutropenia de grado 3 y 4 fue común en ambos grupos (75 frente a 69%) mientras que la trombocitopenia fue más frecuente en el tratamiento combinado (16 frente a 0,6%) y la neuropatía periférica lo fue más en el grupo que recibió solamente docetaxel (5 frente a 16%).

En otro ensayo clínico fase III se comparó una combinación de gemcitabina (1.000 mg/m² en el primer y octavo días) con docetaxel (75 mg/m² en el primer día) en ciclos de 21 días frente a una combinación de capecitabina 1.250 mg/m² dos veces al día en los días 1 y 14 y docetaxel 75 mg/m² en el primer día en ciclos de 21 días, en 305 mujeres con cáncer de mama avanzado que habían recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante o en una primera línea de la enfermedad metastásica (20% de las participantes) (Chan 2009). Los tratamientos no mostraron diferencias en la supervivencia libre de progresión (8 frente a 7,9 meses; HR 1,20; IC95% 0,96 a 1,50; p=0,12). Este resultado varió poco dependiendo de si las mujeres recibían una primera (8,5 frente a 7,7 meses) o segunda línea (6,6 frente a 8,5 meses) de la enfermedad metastásica. La tasa de respuesta (32% en ambos grupos) o la supervivencia global (19,2 frente a 21,4 meses; p=0,98) también fueron similares.

El perfil de seguridad fue más favorable a la combinación de gemcitabina y docetaxel debido a que menos mujeres abandonaron el tratamiento por efectos adversos (13 frente a 27%; p=0,002) y efectos adversos como la diarrea o la mucositis fueron mayores en las mujeres que recibieron la combinación de capecitabina y docetaxel.

En un ensayo clínico fase III que solamente incluyó un 25% de mujeres que habían recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante, un tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica con una combinación de paclitaxel (175 mg/m² en una infusión de 3 horas) seguido de carboplatino (AUC=6), no mostró diferencias en la supervivencia global (22,4 frente a 27,8 meses), frente a un tratamiento de epirubicina (80 mg/m²) seguida de paclitaxel (175 mg/m² en una infusión de 3 horas). Ambos tratamientos se administraron durante 6 ciclos cada 3 semanas (Fountzilias 2004).

Taxanos en ciclos semanales o cada 3 semanas en la primera línea de tratamiento

Se dispone de una revisión con metaanálisis (Mauri 2010) y varios ensayos clínicos aleatorizados publicados posteriormente sobre docetaxel. La revisión de Mauri (2010) localiza 11 ensayos clínicos, con un total de 2.254 pacientes, todas ellas con cáncer de mama metastásico, a excepción de uno de los ensayos que incluyó solo 200 pacientes con cáncer localmente avanzado.

Taxanos en ciclos semanales o cada 3 semanas: paclitaxel

La revisión de Mauri (2010) localiza 7 estudios que analizan el efecto y seguridad de las dos pautas de administración, semanal o cada 3 semanas, de quimioterapia con paclitaxel. No se han encontrado ensayos publicados posteriormente. En cualquier caso, se debe tener en cuenta que el ensayo clínico con mayor número de pacientes, 735 personas (Seidman 2008), incluía pacientes HER2 positivas, que recibían además trastuzumab, y que las HER2 negativo eran también aleatorizadas a recibir o no trastuzumab además de paclitaxel.

Mauri 2010 muestra una tasa de respuesta objetiva favorable a la pauta de tratamiento cada 3 semanas (7 ensayos, 1.772 pacientes; RR 1,20 (IC95% 1,08 a 1,32; $p < 0,001$). En cambio, la supervivencia global es favorable a la pauta de tratamiento semanal (5 ensayos, 1.471 pacientes; HR 0,78 (IC95% 0,67 a 0,89; $p = 0,001$). No se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión (HR 1,02 (IC95% 0,81 a 1,30; $p = 0,86$). La revisión no muestra información desagregada sobre el tratamiento con paclitaxel. En conjunto, incluyendo tratamientos con paclitaxel y docetaxel, los regímenes semanales ocasionaban menos efectos adversos, siendo estadísticamente significativas las diferencias en efectos adversos graves, neutropenia, fiebre neutropénica y neuropatía periférica (efectos adversos graves, OR 0,710; IC95% de 0,58 a 0,959; $p < 0,001$; datos de 3 ensayos con 426 pacientes).

Estos resultados llevan a los autores del metaanálisis a considerar que la ventaja en supervivencia del régimen semanal no se debe a una mayor potencia de los fármacos usados, dado que la tasa de respuesta objetiva era mayor para el régimen de 3 semanas, y plantean la hipótesis de que esa diferencia en supervivencia pueda deberse a una menor toxicidad del tratamiento semanal. No obstante, señalan que ninguno de los estudios fue diseñado para evaluar la supervivencia como medida principal de resultados y que la duración del seguimiento en los estudios era corta.

Calidad alta

Por otro lado, la revisión sistemática incluye un ensayo clínico aleatorizado de fase II que comparó un tratamiento en la primera línea de la enfermedad metastásica de nab-paclitaxel 300 mg/m² cada 3 semanas frente a nab-paclitaxel semanal a dosis de 100 o 150 mg/m², o frente a una pauta de docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas (Gradishar 2009). El estudio incluyó 300 mujeres con cáncer de mama metastásico, de las cuales un tercio había recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante.

El estudio mostró que nab-paclitaxel semanal a 150 mg/m² tenía una mayor supervivencia libre de progresión que docetaxel (12,9 frente a 7,5 meses; p=0,006). Las dos dosis de nab-paclitaxel semanales mostraron una mejor tasa de respuesta global, sin llegar a la significación estadística (150 mg/m² 49%, 100 mg/m² 45%, docetaxel 35%; p=0,224) (Gradishar 2009).

El estudio mostró una mediana de supervivencia global de 33,8, 22,2, 27,7, y 26,6 meses de las pautas de 150 mg/m² semanal, 100 mg/m² semanal, 300 mg/m² cada 3 semanas, y docetaxel, respectivamente (diferencia global entre los grupos significativa; p=0,047). La dosis de nab-paclitaxel semanal de 150 mg/m² resultó en una supervivencia global significativamente mayor que la dosis semanal de 100 mg/m² (33,8 frente a 22,2 meses; HR 0,575; IC no descrito; p=0,008), pero no en comparación con docetaxel (33,8 frente a 26,6 meses; HR 0,688; IC no descrito; NS) (Gradishar 2012).

En cambio, la pauta de nab-paclitaxel cada 3 semanas no mostró diferencias significativas frente a la pauta semanal en términos de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global.

La neutropenia, neutropenia febril y la astenia de grados 3 y 4 fueron menos frecuentes entre las pacientes que recibieron nab-paclitaxel (neutropenia grado 4 del 9 frente a 75%; p<0,001), mientras que la neuropatía periférica fue similar entre los grupos.

Taxanos en ciclos semanales o cada 3 semanas: docetaxel

La revisión de Mauri (2010) localiza 3 estudios, con solo 231 pacientes, que analizan el efecto y la seguridad de las dos pautas de administración de quimioterapia con docetaxel.

Los resultados del análisis combinado de los estudios mostró que no había diferencias estadísticamente significativas en la tasa de repuesta objetiva (3 ensayos clínicos aleatorizados; 231 pacientes; HR 0,92; IC95% 0,57 a 1,48), ni en la supervivencia global (1 ensayo clínico aleatorizado; 178 pacientes; HR 1,25; IC95% 0,79 a 1,97), o la supervivencia libre de progresión (2 ensayos clínicos aleatorizados; 148 pacientes; HR 1,08; IC95% 0,76 a 1,55). Como se ha comentado, la revisión no presenta datos desagregados para los diferentes tratamientos. En conjunto, incluyendo tratamientos con paclitaxel y docetaxel, los regímenes semanales ocasionaban menos efectos adversos, siendo significativamente más alta la frecuencia de alteraciones en uñas y de epifora (lagrimeo) en la pauta de tratamiento semanal.

Los autores del metaanálisis consideran que no se pueden extraer conclusiones firmes, dado que la evidencia proviene de estudios con pocos pacientes.

Se han publicado en los últimos años tres ensayos clínicos que evalúan docetaxel en el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica no incluidos en el metaanálisis de Mauri 2010 (Nuzzo 2011; Schroder 2011; Stemmler 2010).

El ensayo clínico aleatorizado de Schröder (2011) incluyó 162 pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas. Tenía como medida principal de resultado la tolerabilidad al tratamiento. La pauta semanal produjo menos toxicidad hematológica (1,3 frente a 16,9% de neutropenia febril; $p=0,001$), pero fueron más frecuentes en ese grupo los abandonos (24 de 79 frente a 12 de 71; $p=0,032$), principalmente debido a mayor astenia y malestar general, siendo menos las pacientes que completaban el tratamiento (29 frente a 43; $p=0,014$), y menos también las pacientes que recibían la dosis planificada (58 frente a 70%; $p=0,017$). En relación con la supervivencia, el análisis multivariante mostró una mejor supervivencia en el grupo de tratamiento cada 3 semanas (HR 0,70; $p=0,036$). La calidad de vida reportada fue similar para ambos tratamientos, aunque la tasa de cumplimentación del cuestionario fue mucho más baja en las tratadas con la pauta semanal. Por todo ello, abogan por la pauta de tratamiento cada 3 semanas.

El ensayo de Stemmler (2010) evaluó en 85 pacientes (48 de ellas HER2 negativas) no tratadas previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica y que no habían recibido antraciclinas, un tratamiento con doxorubicina y docetaxel, semanal o cada 3 semanas, hasta un máximo de ocho ciclos de tratamiento. El estudio se suspendió prematuramente porque un análisis interino de resultados, planificado en el protocolo del estudio (tras 85 de 242 pacientes), no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en la medida principal de resultados para ese estudio: la toxicidad hematológica, medida por la leucopenia, ni en otros resultados como el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la tasa de respuesta o la supervivencia.

Finalmente, el ensayo de Nuzzo (2011) analizó 135 pacientes, 42 con cáncer localmente avanzado, el resto con cáncer metastásico, de las cuales 41 habían sido previamente tratadas con antraciclinas. Las pacientes fueron aleatorizadas a un tratamiento semanal o cada 3 semanas con docetaxel y epirubicina si no habían recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante, o de docetaxel y capecitabina si habían recibido antraciclinas en adyuvancia. La medida de resultado principal del estudio fue la calidad de vida.

El tratamiento cada 3 semanas resultaba en una mejor calidad de vida global, medida por el cuestionario EORTC-QLQ-C30 (diferencia media de puntuación respecto a antes de tratamiento 5 frente a -3,5 puntos; $p=0,03$), siendo peor la pauta semanal en relación a las puntuaciones de funcionamiento social y financiero. La pauta trisemanal fue peor en relación a efectos adversos como neutropenia y estomatitis y ocasionó dos muertes por toxicidad.

No encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a otras medidas de resultados como la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión o supervivencia global, independientemente de si las mujeres habían recibido o no antraciclinas previamente.

Calidad moderada

Tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres que han recibido una combinación de antraciclinas y taxanos en adyuvancia

Se han identificado varias revisiones de la literatura publicadas en los últimos años que han abordado el efecto de distintos tratamientos activos en ese tipo de pacientes (Jassem 2009, Comen 2010, Oostendorp 2011) y que localizan varios ensayos clínicos.

Un ensayo clínico de GEICAM comparó una combinación de gemcitabina y vinorelbina frente a vinorelbina en 252 mujeres con cáncer de mama metastásico en primera, segunda y tercera línea de la enfermedad metastásica que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos y un máximo de dos tratamientos para la enfermedad metastásica (Martin 2007). Aunque la mediana de supervivencia libre de progresión fue mayor en las mujeres que recibieron el tratamiento combinado (6 frente a 4 meses; HR 0,6; IC95% 0,50 a 0,88; $p=0,002$), no se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia global (15,9 frente a 16,4 meses; HR 1,04; IC95% 0,78 a 1,39; $p=0,804$) o la tasa de respuesta (36 frente a 26%; $p=0,09$).

Respecto a la toxicidad, sufrieron neutropenia de grado 3/4 el 61% (IC95% 52 a 70) de las tratadas con la terapia combinada y el 44% (IC95% 33 a 53) de aquellas con vinorelbina en monoterapia, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0074$). Los episodios de neutropenia febril fueron más frecuentes en las tratadas con el tratamiento combinado, 11 frente a 6%, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,15$). Los efectos tóxicos no hematológicos de grado 3/4 fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Calidad moderada

Un ensayo clínico posterior comparó un tratamiento con capecitabina 1.250 mg/m² frente a una combinación de gemcitabina 1.000 mg/m² y vinorelbina 25 mg/m² en 114 mujeres con cáncer de mama metastásico pretratadas en la enfermedad metastásica con antraciclina y taxanos (Pallis 2012). Los tratamientos no mostraron diferencias en la mediana de supervivencia libre de progresión (5,4 frente a 5,2 meses), la supervivencia global (20,4 frente a 22,4 meses) o la tasa de respuesta (28,4 frente al 22,3%). Ambos tratamientos fueron bien tolerados, pero la toxicidad hematológica fue mayor en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado y las pacientes que recibieron capecitabina mostraron un mayor porcentaje de eritrodisestesia palmoplantar.

Se han identificado dos ensayos clínicos que analizan la eficacia y seguridad de añadir ixabepilona al tratamiento con capecitabina, uno con 752 pacientes (Thomas 2007) y otro con 1.221 pacientes (Sparano 2010). Las pacientes en estos estudios habían recibido previamente un tratamiento con antraciclina y taxanos. En el ensayo de Thomas 2007 la mitad de las pacientes recibió el tratamiento en la primera línea para la enfermedad metastásica, mientras que en el ensayo de Sparano 2010 el porcentaje de mujeres en primera línea ascendió al 60%. Los estudios evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² dosis única y capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día los días 1 a 14, en ciclos de 21 días frente a solo capecitabina.

Cabe destacar que este fármaco no está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El ensayo clínico de Thomas 2007 mostró una mayor supervivencia libre de progresión para el tratamiento combinado (medianas de 5,8 frente a 4,2 meses para la monoterapia con capecitabina; HR 0,75; IC95% 0,64 a 0,88; p=0,0003), y tasa de respuesta objetiva (35 frente a 14%; OR 3,2; p=0,0001).

En cuanto a la toxicidad, en el grupo que incluía ixabepilona fue más frecuente la neuropatía sensorial de grado 3 y 4 (21 y 0%), la astenia (9 y 3%), y la neutropenia (68 y 11%), así como la mortalidad debida a toxicidad (3 y 1%, siendo las pacientes con disfunción hepática las que tuvieron un mayor riesgo).

La supervivencia global en el ensayo clínico aleatorizado de Sparano (2010) no mostró diferencias significativas entre la monoterapia y el tratamiento combinado (medianas de 16,4 y 15,6 meses; HR 0,9; IC95% 0,78 a 1,03; $p=0,1162$), aunque en un análisis de regresión secundario, ajustado al estado funcional y otros factores pronósticos de las pacientes, los resultados fueron favorables a la adición de ixabepilona (HR 0,85; IC95% 0,75 a 0,98; $p=0,0231$). La combinación de capecitabina con ixabepilona mostró una ventaja frente a la monoterapia en la supervivencia libre de progresión (medianas de 6,24 meses (IC95% 5,59 a 6,97) frente a 4 meses (IC 95 4,14 a 5,42; HR 0,79; IC95% 0,69 a 0,9; $p=0,0005$), así como en el porcentaje de pacientes con respuesta objetiva (43% (IC95% 39 a 48) frente a 29% (IC95% 25 a 33); $p=0,0001$). La duración de la respuesta fue similar en ambos grupos (6,1 y 6,3 meses) y el tiempo hasta la respuesta fue idéntico, 6,6 semanas para ambos tratamientos.

Los resultados de toxicidad más destacables mostraron que el 24% de las pacientes tratadas con ixabepilona sufrieron neuropatía de grado 3/4, pero en todos los casos fue reversible.

En un análisis de subgrupos, por medio de un análisis retrospectivo de cohortes, se evaluó el efecto de la disminución de la dosis de ixabepilona en los últimos ciclos de tratamiento, a partir del análisis de los resultados de 566 pacientes de ambos ensayos clínicos (Valero 2012). Los resultados de este análisis no mostraron diferencias entre el grupo con disminución de dosis y el de dosis más alta en relación a la tasa de respuesta objetiva, o la mediana de supervivencia libre de progresión.

Dos ensayos clínicos evaluaron el papel de eribulina en el tratamiento de mujeres tratadas previamente con antraciclinas y taxanos. El ensayo clínico Study 301 (Kaufman 2012) evaluó la eficacia de eribulina (1,4 mg/m² en los días 1 y 8 de ciclos de 21 días), frente a capecitabina (2,5 g/m² al día, en dos fracciones, entre los días 1 a 14 en ciclos de 21 días) en 1.102 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente un tratamiento con antraciclinas y taxanos. El 80% de las mujeres recibieron este tratamiento en segundas o sucesivas líneas para la enfermedad metastásica. El ensayo EMBRACE comparó un tratamiento con eribulina (1,4 mg/m² en los días 1 y 8 de ciclos de 21 días) frente al tratamiento de elección del oncólogo. Las pacientes en el estudio habían recibido entre dos y cinco regímenes de quimioterapia previa (incluyendo un mínimo de dos para la enfermedad metastásica y uno basado en antraciclinas y taxanos). El estudio incluyó a 762 mujeres que habían recibido tres o más regímenes de quimioterapia en el 80% de casos (Cortes 2011).

Comparada con capecitabina, eribulina no mostró diferencias en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global. La mediana de supervivencia en las mujeres tratadas con eribulina fue de 15,9 meses, y en las mujeres tratadas con capecitabina, de 14,5 (HR 0,88; IC95% 0,77 a 1; $p=0,056$). La supervivencia libre de progresión fue la misma en ambos grupos (4,1 frente a 4,2 meses; HR 1,08; IC95% 0,93 a 1,2; $p=0,305$). Hubo diferencias notables en la proporción de efectos adversos entre ambos tratamientos (aunque no se dispone de datos de significación estadística), los más comunes para eribulina y capecitabina fueron la neutropenia (54 frente a 16%), la eritrodisestesia palmoplantar (0,2 frente a 45%), alopecia (34 frente a 4%), leucopenia (31 frente a 10%) o la diarrea (14 frente a 28%).

Por otra parte, el tratamiento con eribulina mostró una mayor supervivencia global frente a un tratamiento estándar a elección del oncólogo (13,1 frente a 10,6 meses; HR 0,81; IC95% 0,66 a 0,99; $p=0,041$), así como una mejor respuesta global al tratamiento (12 frente a 5%; $p=0,002$). La supervivencia libre de progresión fue mayor en el grupo de eribulina, pero no mostró diferencias significativas (3,7 frente a 2,2 meses; HR 0,87; IC95% 0,71 a 1,05; $p=0,13$). Los efectos adversos más comunes en ambos grupos fueron la astenia (54 frente a 40%) y la neutropenia (52 frente a 30%). La neuropatía periférica fue el efecto adverso que causó un mayor porcentaje de interrupciones de tratamiento con eribulina (5%).

Bibliografía

- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaán JP, Llombart AC, Pluzanska A, Rolski J, Melemed AS, Reyes-Vidal JM, Sekhon JS, Simms L, O'Shaughnessy J. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-7.
- 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. *Br J Cancer*. 2006;94:1615-20.
- Al-Batran SE, Güntner M, Pauligk C, Scholz M, Chen R, Beiss B, Stopatschinskaja S, Lerbs W, Harbeck N, Jäger E. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer*. 2010;103(10):1518-23.
- Al-Batran SE, Meerpohl HG, Von Minckwitz G, Atmaca A, Kleeberg U, Harbeck N, Lerbs W, Hecker D, Sehouli J, Knuth A, Jager E. Reduced incidence of severe palmar-plantar erythrodysesthesia and mucositis in a prospective multicenter phase II trial with pegylated liposomal doxorubicin at 40 mg/m² every 4 weeks in previously treated patients with metastatic breast cancer. *Oncology*. 2006;70(2):141-6.
- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, Shah P, Khojasteh A, Nair MK, Hoelzer K, Tkaczuk K, Park YC, Lee LW. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;Mar 1;19(5):1444-54.

- Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, Lluch A, Llombart A, Du Bois A, Kreienberg R, Mayordomo JI, Antón A, Harrison M, Jones A, Carrasco E, Vaury AT, Frimodt-Moller B, Fumoleau P. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1753-60.
- Comen EA, Fornier MN. Algorithms for the treatment of patients with metastatic breast cancer and prior exposure to taxanes and anthracyclines. *Clin Breast Cancer.* 2010 Sep;10 Suppl 2:S7-19.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-23.
- Fountzilias G, Kalofonos HP, Dafni U, *et al.* Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: A phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2004;15:1517-26.
- Gennari A, Bruzzi P, Orlandini C, *et al.* Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2004;90:962-7.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611-9.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. 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(31):7794-803.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P, McGuire JR, Iglesias J. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(5):313-21.
- Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E; TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2002 Jan 1;94(1):25-36.
- Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. 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.
- 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;23:5542-51.
- Kardinal CG, Perry MC, Korzun AH, *et al.* Responses to chemotherapy or previously with adjuvant chemotherapy. A subset analysis of CALGB Study 8081. *Cancer.* 1988;61:415-9.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Pérez EA, Wanders J, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes M. A phase iii, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes (S6-6). *Cancer Res.* 2012;72(24 Suppl): 109s.

- Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, Vogel CL, Kaufmann M, Von Minckwitz G, Henderson IC, Mellars L, Alland L, Tendler C. 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;22:3893-901.
- Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, García-Sáenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vásquez F, Rodríguez CA, Adrover E, Mel JR; Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. 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(3):219-25.
- Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, Georgiou C, Polyzos NP. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010 Feb;36(1):69-74.
- Morabito A, Piccirillo MC, Monaco K, Pacilio C, Nuzzo F, Chiodini P, Gallo C, De Matteis A, Perrone F; NCI Naples Breast Cancer Group. First-line chemotherapy for HER-2 negative metastatic breast cancer patients who received anthracyclines as adjuvant treatment. *Oncologist.* 2007;12(11):1288-98.
- Moreno-Aspitia A, Pérez EA. Anthracycline and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther.* 2009;31(8):1619-40.
- Moreno-Aspitia A, Pérez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(6):533-45.
- Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel *versus* mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1413-24.
- Nielsen DL, Bjerre KD, Jakobsen EH, Cold S, Stenbygaard L, Sørensen PG, Kamby C, Møller S, Jørgensen CL, Andersson M. Gemcitabine plus docetaxel *versus* docetaxel in patients with predominantly human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: a randomized, phase III study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4748-54.
- Nuzzo F, Morabito A, Gravina A, Di Rella F, Landi G, Pacilio C, Labonia V, Rossi E, De Maio E, Piccirillo MC, D'Aiuto G, Thomas R, Rinaldo M, Botti G, Di Bonito M, Di Maio M, Gallo C, Perrone F, De Matteis A. Effects on quality of life of weekly docetaxel-based chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: results of a single-centre randomized phase 3 trial. *BMC Cancer.* 2011 Feb 16;11:75.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812-23.
- O'Shaughnessy Mler HJ, Harbeck N, Gröll de Rivera I, Vehling Kaiser U, Rauthe G, Abenhardt W, Artmann A, Sommer H, Meerpohl HG, Kiechle M, Heinemann V. Prospective multicenter randomized phase III study of weekly *versus* standard docetaxel plus doxorubicin (D4) for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Oncology.* 2010;79(3-4):204-10.

- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 15(3):440-9.
- Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, Van der Graaf WT, Ottevanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):1053-61.
- Pacilio C, Morabito A, Nuzzo F, *et al.* Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. *Br J Cancer.* 2006;94:1233-6.
- Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N, Georgoulis V, Mavroudis D. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1164-9.
- Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonneterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1980-6.
- Pierga JY, Asselain B, Jouve M, *et al.* Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer.* 2001;91:1079-89.
- Schröder CP, De Munck L, Westermann AM, Smit WM, Creemers GJ, De Graaf H, Stouthard JM, Van Deijk G, Erjavec Z, Van Bochove A, Vader W, Willemse PH. Weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients: no superior benefits compared to three-weekly docetaxel. *Eur J Cancer.* 2011;47(9):1355-62.
- Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, *et al.* Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: A randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer.* 1999;35:1194-200.
- Stemmler HJ, Harbeck N, Gröll de Rivera I, Vehling Kaiser U, Rauthe G, Abenhardt W, Artmann A, Sommer H, Meerpohl HG, Kiechle M, Heinemann V. Prospective multicenter randomized phase III study of weekly versus standard docetaxel plus doxorubicin (D4) for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Oncology.* 2010;79(3-4):204-10.
- Thomas ES, Gómez HL, Li RK, *et al.* Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25:5210-7.
- Valero V, Vrdoljak E, Xu B, Thomas E, Gómez H, Manikhas A, Medina C, Li RK, Ro J, Bosserman L, Vahdat L, Mukhopadhyay P, Opatt D, Sparano JA. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin Breast Cancer.* 2012 Aug;12(4):240-6.
- Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, *et al.* Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:764-73.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Taxanos en monoterapia o en combinación

En mujeres con cáncer de mama metastásico que reciben una primera línea de tratamiento, los taxanos en monoterapia han mostrado peores resultados que las antraciclinas en términos de supervivencia libre de progresión, sin diferencias en la tasa de respuesta o la supervivencia global. La combinación de taxanos con antraciclinas ha mostrado mejores resultados en la respuesta global al tratamiento y la supervivencia libre de progresión que las antraciclinas, pero no en términos de supervivencia global (Piccart-Gebhart 2008).

Calidad alta

Retratamiento con antraciclinas en la primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres HER2 negativo que han recibido antraciclinas en adyuvancia

Un ensayo clínico aleatorizado no ha mostrado diferencias entre una combinación de epirubicina y docetaxel o docetaxel solo en pacientes HER2 negativas que habían sido tratadas con un tratamiento adyuvante con epirubicina, aunque el tratamiento combinado mostró una mayor toxicidad (Pacilio 2001).

Calidad baja

El análisis combinado de los estudios que han aportado datos sobre el retratamiento con doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas ha mostrado una tasa de beneficio clínico del 37%, y una mediana de supervivencia libre de progresión y global de 3 y 11 meses, respectivamente (Al-Batran 2010).

Calidad moderada

Cuando se ha comparado un tratamiento con doxorubicina encapsulada en liposomas sola (Harris 2002) o combinada con ciclofosfamida (Batist 2001) frente a doxorubicina convencional no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión. La tasa de respuesta global tampoco es diferente entre los grupos, aunque entre las mujeres pretratadas con antraciclinas el tratamiento con doxorubicina liposomal mostró un mejor resultado.

Calidad moderada

Doxorubicina liposomal pegilada frente a una combinación de vinorelbina, mitomicina C y vinblastina no ha mostrado diferencias en la supervivencia global, aunque ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión en las pretratadas con antraciclinas (Keller 2004).

Calidad moderada

Taxanos en monoterapia en mujeres con progresión de la enfermedad tras recibir antraciclinas como tratamiento adyuvante o en la primera línea de la enfermedad metastásica

En mujeres pretratadas con antraciclinas, docetaxel en monoterapia ha mostrado un mayor tiempo hasta la progresión y respuesta global que vinorelbina, mitomicina C y vinblastina (Nabholtz 1999) o metotrexato y 5-fluorouracilo (Sjöström 1999). La respuesta global al tratamiento con docetaxel parece más favorable en aquellas mujeres resistentes al tratamiento previo con antraciclinas (Sjöström 1999). Docetaxel solamente ha mostrado una ventaja en términos de supervivencia global cuando se ha comparado con una combinación de vinorelbina, mitomicina C y vinblastina (Nabholtz 1999).

Calidad baja

Docetaxel ha mostrado una mayor supervivencia global, tasa de respuesta global y tiempo hasta la progresión que paclitaxel, aunque los efectos adversos son mayores con este tratamiento (Jones 2005).

Calidad baja

Nab-paclitaxel ha mostrado una mayor tasa de respuesta y un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad que paclitaxel, sin observarse diferencias en la supervivencia global (Gradishar 2005).

Calidad baja

Combinaciones de taxanos en mujeres con progresión de la enfermedad tras recibir antraciclinas como tratamiento adyuvante o en la primera línea de la enfermedad metastásica

La combinación de docetaxel y capecitabina ha mostrado una mayor supervivencia global, tasa de respuesta global y tiempo hasta la progresión que docetaxel en mujeres tratadas previamente con antraciclinas, con un alto porcentaje de toxicidad (O'Shaughnessy 2002).

Calidad baja

La combinación de gemcitabina con paclitaxel ha mostrado una mayor supervivencia global, tasa de respuesta y tiempo hasta la progresión que paclitaxel en la primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica de mujeres tratadas previamente con antraciclinas, aunque con mayor toxicidad hematológica (Albain 2008).

Calidad moderada

La combinación de gemcitabina con docetaxel ha mostrado un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad al compararlo con docetaxel solo (Nielsen 2011), pero no ha mostrado ninguna diferencia frente a la combinación de docetaxel y capecitabina (Chan 2009).

Calidad moderada

Taxanos en ciclos semanales o cada 3 semanas en la primera línea de tratamiento

Los resultados de un metaanálisis de 7 ensayos clínicos con 1.772 pacientes han mostrado que la pauta semanal de paclitaxel es mejor que la administrada cada 3 semanas en cuanto a la supervivencia y los efectos adversos. En cambio, la pauta trisemanal muestra una mayor tasa de respuesta (Mauri 2010).

Calidad alta

Nab-paclitaxel semanal en una dosis de 150 mg/m² ha mostrado una supervivencia global significativamente mayor que la dosis de 100 mg/m², así como una mejor supervivencia libre de progresión que docetaxel 100 mg/m² (Gradishar 2009), pero la supervivencia global es similar que con docetaxel a dosis de 100 mg/m² (Gradishar 2012).

Calidad baja

Los resultados de un metaanálisis de 3 ensayos clínicos con 231 pacientes no han mostrado diferencias entre la pauta semanal o cada 3 semanas de docetaxel en términos de supervivencia global o supervivencia libre de progresión (Mauri 2010). Un ensayo clínico posterior ha mostrado mejores resultados con la pauta trisemanal en términos de supervivencia global, aunque con un aumento considerable de la toxicidad hematológica (Schröder 2011).

Calidad moderada

Las pautas semanales o trisemanales no han mostrado diferencias notables cuando se han evaluado combinaciones de docetaxel y doxorubicina (Stemmler 2010) o de docetaxel y epirubicina (Nuzzo 2011), a pesar de que esta última podría presentar un beneficio en la calidad de vida de las pacientes en la pauta trisemanal.

Calidad moderada

Tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres que han recibido una combinación de antraciclinas y taxanos en adyuvancia

La combinación de gemcitabina y vinorelbina ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión que vinorelbina sola en mujeres pretratadas con antraciclinas y taxanos en adyuvancia, sin repercusión en la supervivencia global ni en la tasa de respuesta y con una mayor toxicidad hematológica (Martín 2005).

Calidad moderada

La combinación de ixabepilona y capecitabina ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta que capecitabina sola en mujeres pretratadas con antraciclinas y taxanos (Thomas 2007). En otro ensayo clínico el tratamiento combinado no mostró diferencias en la supervivencia global en comparación con capecitabina sola, pero sí mostró una ventaja en términos de supervivencia libre de progresión y de tasa de respuesta (Sparano 2010). De todos modos, este fármaco no está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Calidad moderada

Eribulina ha mostrado un incremento de la supervivencia global, de la supervivencia libre de progresión y de la tasa de respuesta frente al tratamiento estándar a elección del oncólogo (Cortés 2011), aunque cuando se ha comparado con capecitabina, no ha mostrado ninguna ventaja en términos de supervivencia global o supervivencia libre de progresión (Kaufman 2012).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La gran dificultad para responder esta pregunta clínica reside en el hecho de que las publicaciones de los estudios no ofrecen datos desagregados de las mujeres que fueron tratadas con una primera línea en la enfermedad metastásica. A pesar de que se dispone de un número considerable de estudios, la heterogeneidad de las intervenciones entre los estudios y la falta de información sobre la primera línea de tratamiento han hecho que en la mayoría de ocasiones se haya bajado la calidad de la evidencia por evidencia indirecta.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que reciben una primera línea de tratamiento y no han recibido antraciclinas previamente se recomienda utilizar un tratamiento con taxanos o antraciclinas, pudiendo considerar su combinación en los casos de precisar una rápida respuesta.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que hayan sido tratadas previamente con antraciclinas y se considere un retratamiento con antraciclinas, se sugiere utilizar un tratamiento de primera línea con doxorubicina liposomal.

Débil

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que hayan sido tratadas previamente con antraciclinas que vayan a ser tratadas en primera línea con paclitaxel, se recomienda considerar una pauta semanal de tratamiento.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que hayan sido tratadas previamente con antraciclinas y que vayan a ser tratadas en primera línea con docetaxel, se recomienda utilizar la pauta trisemanal, dado que la pauta semanal de tratamiento tiene una mayor toxicidad.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que hayan sido tratadas previamente con antraciclinas y que requieran poliquimioterapia a criterio del oncólogo, se recomienda utilizar un tratamiento de primera línea combinado de gemcitabina y paclitaxel. Existen otros esquemas de combinación, como docetaxel-capecitabina, pero su elevada toxicidad no hace recomendable su utilización de manera rutinaria.

Fuerte

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que hayan sido tratadas previamente con antraciclinas y taxanos se recomienda considerar un tratamiento con capecitabina, eribulina, nab-paclitaxel o una combinación de gemcitabina y vinorelbina.

Fuerte

17 En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿el tratamiento con monoquimioterapia secuencial ofrece algún beneficio frente a la poli quimioterapia?

En mujeres con cáncer de mama metastásico el tratamiento con quimioterapia es de elección en varias situaciones clínicas. Sin embargo, el beneficio que aporta la poli quimioterapia en relación a la monoquimioterapia secuencial no está claramente establecido. La poli quimioterapia puede causar un mayor impacto sobre las células tumorales, mientras que la quimioterapia secuencial puede permitir una mayor intensidad de la dosis y tiempo de tratamiento.

Además, el uso de agentes únicos de forma secuencial podría causar menor toxicidad sin deterioro de la calidad de vida, pero se desconoce si esto podría comprometer la supervivencia de las pacientes.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha identificado una revisión Cochrane reciente (Dear 2013) que evaluó el impacto de usar poli quimioterapia frente a la administración de los agentes antineoplásico de manera secuencial sobre la supervivencia libre de progresión y global en mujeres con cáncer de mama metastásico. La revisión incluyó 12 ensayos clínicos que compararon nueve tratamientos diferentes (incluyendo a 2.317 pacientes).

A continuación se resumen los estudios identificados de acuerdo al tratamiento que evalúan:

Poli quimioterapia con docetaxel y gemcitabina frente a monoquimioterapia secuencial con docetaxel seguido de gemcitabina

Un ensayo clínico aleatorizado, abierto de fase III (Tomova 2010) evaluó la eficacia y seguridad de la poli quimioterapia con docetaxel 75 mg/m² (día 8) y gemcitabina 1.000 mg/m² (días 1 y 8) durante 8 ciclos de 21 días frente al tratamiento secuencial con docetaxel 100 mg/m² (día 1) seguido de gemcitabina 1.250 mg/m² (días 1 y 8). En el grupo que recibió tratamiento secuencial, tanto docetaxel como gemcitabina se administraron durante 4 ciclos de 21 días cada uno. El estudio fue interrumpido por falta de reclutamiento, se incluyeron 100 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido quimioterapia previa.

Comparada con la combinación de docetaxel 75 mg/m² más gemcitabina 1.000 mg/m², la quimioterapia secuencial con docetaxel 100 mg/m² (día 1) seguido de gemcitabina 1.250 mg/m² (días 1 y 8) en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 99 mujeres; mediana PQ de 7 meses; IC95% 5,5 a 8,2; mediana MS de 6,7 meses; IC95% 4,7 a 9; p=0,8). Los resultados tampoco han mostrado diferencias significativas en la supervivencia global (1 estudio; 99 mujeres; mediana PQ de 15,5 meses; IC95% 13,7 a 19,8; mediana MS de 15,9 meses; IC95% 11,3 a 22,2; p=0,346), o la respuesta al tratamiento (1 estudio; 99 mujeres; respuesta PQ de 31%; IC95% 18,2 a 46,6; respuesta MS de 28%; IC95% 16,8 a 42,3). En términos absolutos la quimioterapia secuencial con docetaxel seguido de gemcitabina resultaría en 21 respuestas menos de cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento frente a la poliquimioterapia.

Comparada con la combinación de docetaxel 75 mg/m² más gemcitabina 1.000 mg/m², la quimioterapia secuencial con docetaxel 100 mg/m² (día 1) seguido de gemcitabina 1.250 mg/m² (días 1 y 8) en ciclos de 21 días parece presentar la misma toxicidad (1 estudio; 99 mujeres; toxicidad PQ del 17%; IC95% 8,8 a 25,2; toxicidad MS del 17%; IC95% 8,8 a 25,2).

Calidad moderada

Poliquimioterapia con capecitabina y paclitaxel o docetaxel frente a monoquimioterapia secuencial con capecitabina seguida de paclitaxel o docetaxel

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III (Soto 2006) evaluó la eficacia y seguridad de la poliquimioterapia con capecitabina 825 mg/m² (dos veces al día durante los días 1 a 14) en combinación con paclitaxel 175 mg/m² (día 1) o con docetaxel 75 mg/m² (día 1) en ciclos de 21 días frente al tratamiento secuencial con capecitabina 1.250 mg/m² (dos veces al día durante los días 1 a 14) seguida de docetaxel 100 mg/m² (día 1) o de paclitaxel 175 mg/m² (día 1) cada 21 días. En el grupo que recibió tratamiento secuencial, el cambio a docetaxel o paclitaxel se realizó en el momento de evidenciar progresión de la enfermedad. Se incluyeron 368 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido quimioterapia previa con antraciclinas.

Un ensayo clínico (Beslija 2006) evaluó la eficacia y seguridad de la poliquimioterapia con docetaxel 75 mg/m² (día 1) en combinación con capecitabina 1.250 mg/m² (dos veces al día durante los días 1 a 14) en ciclos de 21 días frente al tratamiento secuencial con docetaxel 100 mg/m² (día 1) seguido de capecitabina 1.250 mg/m² (dos veces al día durante los días 1 a 14) en ciclos de 21 días. En el grupo que recibió tratamiento secuencial, el cambio a capecitabina se realizó en el momento de evidenciar progresión de la enfermedad. Las 100 pacientes incluidas habían recibido adyuvancia con antraciclinas y no habían recibido tratamiento para la enfermedad metastásica.

Calidad baja

Capecitabina y paclitaxel frente a capecitabina seguido de paclitaxel

La poliquimioterapia con capecitabina y paclitaxel mostró una supervivencia libre de progresión y global similares a la quimioterapia secuencial (mediana de PFS 6,3 frente a 6,5 meses; mediana de OS 31,5 frente a 33,1 meses; datos de significación no reportados). Aunque las mujeres tratadas con poliquimioterapia mostraron una tasa de respuesta mayor que las tratadas con la terapia secuencial, los autores del estudio no describieron si la diferencia fue significativa (65 frente a 46%).

La terapia secuencial mostró un mayor porcentaje de efectos adversos (1 estudio; 277 mujeres; toxicidad PQ de 23 eventos/95 pacientes; toxicidad MS de 34 eventos/91 pacientes; IC95% no descritos).

Calidad baja

Capecitabina y docetaxel frente a capecitabina seguido de docetaxel

El tratamiento combinado de capecitabina y docetaxel mostró mejores resultados que la terapia secuencial. El tratamiento combinado mostró mayor respuesta global (68 frente a 40%; $p=0,004$), un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad (9,8 frente a 7,7 meses; HR 0,54; IC95% 0,31 a 0,75; $p=0,001$), y una mayor supervivencia global (22 frente a 19 meses; HR 0,52; IC95% 0,28 a 0,81; $p=0,006$).

En términos generales, el tratamiento combinado mostró un mayor porcentaje de efectos adversos, que conllevaron a una reducción de dosis en un porcentaje mayor de mujeres que las tratadas con quimioterapia secuencial (52 frente a 36%).

Calidad baja

Poliquimioterapia con doxorubicina y docetaxel frente a la monoquimioterapia secuencial con doxorubicina seguido de docetaxel o docetaxel seguido de doxorubicina

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Alba 2004) evaluó la eficacia y seguridad de la poliquimioterapia con doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m² frente al tratamiento secuencial con doxorubicina 75 mg/m² seguida de docetaxel 100 mg/m² en ciclos de 21 días. El estudio incluyó 144 pacientes previamente tratadas con antraciclinas o no. En las pacientes previamente tratadas con antraciclinas la quimioterapia secuencial consistió en dos ciclos de doxorubicina seguida de cuatro ciclos de docetaxel. En las pacientes sin tratamiento previo la quimioterapia secuencial consistió en tres ciclos de doxorubicina seguido de tres ciclos de docetaxel.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Cresta 2004) evaluó la eficacia de la poliquimioterapia con doxorubicina 60 mg/m² y docetaxel 60 mg/m² cada 21 días durante 8 ciclos, frente al tratamiento secuencial o alternado con doxorubicina 75 mg/m² seguida de docetaxel 100 mg/m² en ciclos de 21 días durante un máximo de 8 ciclos. El estudio incluyó 108 pacientes en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Koroleva 2001) evaluó la eficacia de la poliquimioterapia con doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m² frente al tratamiento secuencial con docetaxel 75 mg/m² seguido de doxorubicina 50 mg/m² en ciclos de 21 días. El estudio incluyó 193 pacientes en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica. Para el desarrollo de esta pregunta clínica se han valorado los resultados de este estudio publicados en una guía de práctica clínica (Cardoso 2009).

Comparada con la combinación de doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m², la quimioterapia secuencial con doxorubicina 75 mg/m² seguida de docetaxel 100 mg/m² en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (2 estudios; 223 mujeres; mediana PQ de 8,1-9,2 meses; IC95% 6,6 a 11,9 meses; mediana MS de 10,5-11 meses; IC95% 9 a 11,9 meses; p=0,87) (Koroleva 2001, Alba 2004). Los ciclos combinados y secuenciales tampoco han mostrado diferencias en la supervivencia global (1 estudio; 144 mujeres; mediana PQ de 21,8 meses; mediana MS de 22,3 meses; p=0,41), o la respuesta al tratamiento (2 estudios; 223 mujeres; respuesta PQ del 51 a 63%; IC95% 39 a 63; respuesta MS del 61%; IC95% 50 a 72; p=0,20) (Koroleva 2001, Alba 2004).

Comparada con la combinación de doxorubicina 50 mg/m² y docetaxel 75 mg/m², la quimioterapia secuencial con doxorubicina 75 mg/m² seguida de docetaxel 100 mg/m² en ciclos de 21 días parece presentar una menor toxicidad; particularmente la frecuencia de neutropenia febril fue significativamente inferior (PQ de 22 a 47,5%; MS de 7 a 29,3%; p<0,05).

Por otro lado, comparada con la combinación de doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m², la quimioterapia secuencial con docetaxel 75 mg/m² seguido de doxorubicina 50 mg/m² en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 193 mujeres; mediana PQ de 6,7 meses; IC95% 5,2 a 8,2 meses; mediana MS de 6,9 meses; IC95% 4,9 a 8,5 meses). Tampoco se han observado diferencias significativas en la supervivencia global (1 estudio; 193 mujeres; mediana PQ de 11,9 meses; IC95% 10,6 a 15,4 meses; mediana MS de 13,8 meses; IC95% 9,0 a 24,9 meses) o la respuesta al tratamiento (1 estudio; 193 mujeres; respuesta PQ del 49%; respuesta MS del 56%) (Cardoso 2009).

Comparada con la combinación de doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m², la quimioterapia secuencial con docetaxel 75 mg/m² seguido de doxorubicina 50 mg/m² en ciclos de 21 días parece presentar una toxicidad similar en términos de neutropenia febril, mucositis, diarrea y neurotoxicidad (1 estudio; 193 mujeres; toxicidad PQ de 2 a 10%; toxicidad MS de 0 a 10%).

Poliquimioterapia con doxorrubicina y paclitaxel frente a la monoquimioterapia secuencial con doxorrubicina seguido de paclitaxel o paclitaxel seguido de doxorrubicina

Un ensayo clínico aleatorizado (Sledge 2003) evaluó la eficacia y seguridad de la poli-quimioterapia con doxorrubicina 50 mg/m² más paclitaxel 150 mg/m² frente a la quimioterapia con un solo agente: doxorrubicina 60 mg/m² o paclitaxel 175 mg/m² en ciclos de 21 días. En el grupo que recibió la monoquimioterapia las pacientes que progresaron cambiaron de un agente a otro. El estudio incluyó 731 pacientes de las cuales 244 recibieron la poli-quimioterapia, 245 recibieron doxorrubicina seguida de paclitaxel y 242 paclitaxel seguido de doxorrubicina. Los autores publicaron algunos resultados respecto a la monoquimioterapia secuencial que han sido valorados para el desarrollo de esta pregunta clínica.

La combinación de doxorrubicina 50 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m² mostró una supervivencia libre de progresión mayor que la quimioterapia secuencial con doxorrubicina 60 mg/m² seguida de paclitaxel 150 mg/m² en ciclos de 21 días (1 estudio; 731 mujeres; mediana PQ de 8 meses; mediana MS de 5,8 meses; p=0,003). La supervivencia global fue similar entre ambos tratamientos (1 estudio; 731 mujeres; mediana PQ de 22 meses; mediana MS de 18,9 meses).

Comparada con la combinación de doxorrubicina 50 mg/m² más paclitaxel 150 mg/m², la quimioterapia secuencial con doxorrubicina 60 mg/m² seguida de paclitaxel 150 mg/m² en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de respuesta al tratamiento (1 estudio; 731 mujeres; respuesta PQ del 47%; respuesta MS del 36).

La calidad de vida de las pacientes tratadas con doxorrubicina 50 mg/m² más paclitaxel 150 mg/m² parece disminuir ligeramente (diferencia de 3 puntos en la escala FACT-B) entre el inicio del tratamiento y las 16 semanas posteriores.

Calidad baja

Poliquimioterapia con epirubicina y paclitaxel frente a la monoquimioterapia secuencial con epirubicina seguido de paclitaxel

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III (Conte 2004) evaluó la eficacia y seguridad de la poli-quimioterapia con epirubicina 90 mg/m² y paclitaxel 200 mg/m² durante 8 ciclos frente al tratamiento secuencial con cuatro ciclos de epirubicina 120 mg/m² seguida de cuatro ciclos de paclitaxel 250 mg/m² (ciclos de 21 días). El estudio incluyó 202 pacientes sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica de las cuales 108 recibieron la poli-quimioterapia y 94 el tratamiento secuencial.

Un ensayo clínico aleatorizado (Fountzilias 2001) evaluó la eficacia y seguridad de la poli-quimioterapia con epirubicina 80 mg/m² más paclitaxel 175 mg/m² durante 8 ciclos frente al tratamiento secuencial con cuatro ciclos de epirubicina 110 mg/m² seguida de cuatro ciclos de paclitaxel 225 mg/m² (ciclos de 21 días). El estudio incluyó 183 pacientes

sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica de las cuales 90 recibieron la poliquimioterapia y 93 el tratamiento secuencial.

Comparada con la combinación de epirubicina y paclitaxel durante 8 ciclos, la quimioterapia secuencial en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (2 estudios; 385 mujeres; mediana PQ de 8,5 y 11 meses; IC95% 9,7 a 12,3 meses; mediana MS de 10 o 10,8 meses; IC95% 7,9 a 13,6 meses; $p>0,05$). En cambio, la terapia secuencial ha mostrado una mayor supervivencia global comparada con la combinada, sin llegar a la significación estadística (2 estudios; 385 mujeres; mediana PQ de 20 meses; IC95% 17,2 a 22,6 meses; mediana MS de 21,5 a 26 meses; IC95% 18,1 a 33,8 meses; $p>0,05$).

Comparada con la combinación de epirubicina 90 mg/m² más paclitaxel 200 mg/m² durante 8 ciclos, la quimioterapia secuencial con epirubicina 120 mg/m² seguida de paclitaxel 250 mg/m² en ciclos de 21 días parece ser igual de eficaz en términos de respuesta al tratamiento (2 estudios; 385 mujeres; respuesta PQ de 42 a 58,5%; IC95% 50,9 a 66,1; respuesta MS de 55 a 57,6%; IC95% 50 a 65,2; $p>0,23$).

Comparada con la combinación de epirubicina 90 mg/m² más paclitaxel 200 mg/m² durante 8 ciclos, la quimioterapia secuencial con epirubicina 120 mg/m² seguido de paclitaxel 250 mg/m² en ciclos de 21 días parece repercutir en una similar calidad de vida (1 estudio; 202 mujeres; diferencia de puntuaciones según la escala de EORTC a favor de la PQ -1,35; IC95% -4,99 a 2,28).

Poliquimioterapia con gemcitabina y vinorelbina frente a la monoquimioterapia secuencial con gemcitabina seguido de vinorelbina

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Park 2010) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con gemcitabina 1.000 mg/m² más vinorelbina 25 mg/m² (los días 1 a 8 en ciclos de 21 días) frente al tratamiento secuencial con gemcitabina 1.200 mg/m² seguida de vinorelbina 30 mg/m². En el grupo que recibió tratamiento secuencial, tanto gemcitabina como vinorelbina se administraron los días 1 a 8 en ciclos de 21 días y el cambio de un tratamiento al otro se realizó en el momento de evidenciar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se incluyeron 82 pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda o sucesivas líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica.

Comparada con la combinación de gemcitabina 1.000 mg/m² más vinorelbina 25 mg/m² (los días 1 a 8), la quimioterapia secuencial con gemcitabina 1.200 mg/m² seguida de vinorelbina 30 mg/m² parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 82 mujeres; mediana PQ de 3,6 meses; mediana MS de 4,4 meses; $p=0,252$). Se han observado resultados similares en cuanto a la supervivencia global (1 estudio; 82 mujeres; mediana PQ de 10,6 meses; mediana MS de 8,9 meses; $p=0,436$).

Calidad moderada

Calidad baja

Comparada con la combinación de gemcitabina 1.000 mg/m² más vinorelbina 25 mg/m² (los días 1 a 8), la quimioterapia secuencial con gemcitabina 1.200 mg/m² seguida de vinorelbina 30 mg/m² parece ser igual de eficaz en términos de beneficio clínico (1 estudio; 82 mujeres; beneficio clínico PQ del 26,8%; IC95% 16,1 a 37,5; beneficio clínico MS del 12,5%; IC95% 4,15 a 20,5).

Comparado con los ciclos combinados de gemcitabina 1.000 mg/m² más vinorelbina 25 mg/m² (los días 1 a 8), la quimioterapia secuencial con gemcitabina 1.200 mg/m² seguido de vinorelbina 30 mg/m² parece presentar efectos adversos grado 3/4 similares (1 estudio; 82 mujeres; toxicidad PQ del 24%; IC95% 13,7 a 34,3; toxicidad MS del 33%; IC95% 21,7 a 44,3). Comparado con los ciclos combinados de vinorelbina más gemcitabina, la quimioterapia secuencial con vinorelbina seguido de capecitabina resultaría en 81 pacientes más con efectos adversos grado 3/4 de cada 1.000 mujeres tratadas.

Calidad baja

Poliquimioterapia con vinorelbina y capecitabina frente a la monoquimioterapia secuencial con vinorelbina seguido de capecitabina

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Zhang 2013), no incluido en la revisión Cochrane mencionada, evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con vinorelbina 25 mg/m² los días 1 y 8 más capecitabina 1.000 mg/m² los días 1 a 14 (ciclos de 21 días) frente al tratamiento secuencial con vinorelbina 25 mg/m² los días 1 y 8 en ciclos de 21 días seguido de capecitabina 1.000 mg/m² los días 1 a 14 en ciclos de 21 días. Se incluyeron 60 pacientes con cáncer de mama sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica. En el grupo que recibió tratamiento secuencial, el cambio de vinorelbina a capecitabina se realizó en el momento de evidenciar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Previo a la realización de este ensayo clínico, los autores evaluaron la actividad in vitro de los agentes quimioterapéuticos sobre las células tumorales identificando que vinorelbina estimula positivamente a la timidina fosforilasa y negativamente la timidilato sintasa. Esta actividad de vinorelbina podría condicionar una mayor sensibilidad a capecitabina lo que justifica la secuencia de vinorelbina seguido de capecitabina.

El tratamiento combinado de vinorelbina y capecitabina no mostró diferencias significativas comparado con la terapia secuencial en la tasa de respuesta global (60 frente a 40%), la supervivencia libre de progresión (7,2 frente a 7,1 meses) o la supervivencia global (23,5 frente a 21,2 meses), aunque en el subgrupo de pacientes con metástasis hepáticas las mujeres con poliquimioterapia mostraron una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Calidad baja

Poliquimioterapia frente a monoterapia secuencial

El primer ensayo clínico que evaluó la poliquimioterapia frente al tratamiento secuencial (Chlebowski 1989) evaluó la eficacia y seguridad de la poliquimioterapia con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, prednisona y tiroxina o vincristina frente la quimioterapia con un solo agente: 5-FU seguido de ciclofosfamida, seguido de tiroxina o vincristina y seguido de prednisona. El estudio, que utilizó los datos de dos ensayos con un diseño similar, incluyó 237 pacientes que recibían una primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.

El análisis conjunto de los resultados de 9 ensayos clínicos mostró que no había diferencias significativas en la supervivencia global entre las mujeres que recibieron poliquimioterapia o terapia secuencial (HR 1,04; IC95% 0,93 a 1,16; p=0,45). Los resultados tampoco mostraron diferencias significativas para este desenlace en aquellos estudios que administraban la quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad (5 ensayos; HR 0,98; IC95% 0,86 a 1,12) o en aquellos que administraban una serie fija de ciclos de quimioterapia (4 ensayos; HR 1,22; IC95% 0,99 a 1,49)

Las mujeres que se trataron con poliquimioterapia mostraron un mayor riesgo de progresión que las mujeres tratadas con quimioterapia secuencial (8 ensayos; HR 1,16; IC95% 1,03 a 1,31; p=0,01).

Los resultados de los 12 ensayos clínicos incluidos en la revisión mostraron una mayor tasa de respuesta global en las mujeres que se trataron con poliquimioterapia frente al tratamiento secuencial (RR 1,16; IC95% 1,06 a 1,28; p=0,001). Sin embargo, estos resultados fueron muy inconsistentes, debido a las diferencias existentes entre los estudios que administraron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Los estudios que administraron un número fijo de ciclos de quimioterapia no mostraron diferencias significativas en este desenlace de interés (6 ensayos; HR 0,96; IC95% 0,80 a 1,04).

El único efecto adverso en el que se observaron diferencias significativas entre los grupos comparados fue la neutropenia febril, más frecuente entre las mujeres que recibieron poliquimioterapia (9 ensayos; HR 1,32; IC95% 1,06 a 1,65). No se observaron diferencias significativas en las náuseas, vómitos o las muertes relacionadas con el cáncer.

Calidad moderada

Calidad baja

Calidad moderada

Bibliografía

- Alba E, Martin M, Ramos M, Adrover E, Baili A, *et al.* Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2587-93.
- Beslija S, Obralic N, Basic H, Tatarevic A, Naila M, Banjin M, Cardzic A, Sosevic A, Pasic A, Ceric T, *et al.* Randomized trial of sequence vs. combination of capecitabine (X) and docetaxel (T): XT vs. T followed by X after progression as first-line therapy for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2006;24(18S):571.
- Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, *et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs. sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(17):1174-81.
- Chlebowski RT, Smalley RV, Weiner JM, Irwin LE, Bartolucci AA, Bateman JR. Combination versus sequential single agent chemotherapy in advanced breast cancer: association with metastatic sites and long-term survival. *Br J Cancer.* 1989;59(2):227-30.
- Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, *et al.* Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer.* 2004;101(4):704-12.
- Cresta S, Grasselli G, Mansutti M, Martoni A, Lelli G, Capri G, Buzzi F, Cuna GR, Jirillo A, Terzoli E, *et al.* A randomized phase II study of combination, alternating and sequential regimens of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):433-9.
- Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD008792. DOI: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
- Fountzilias G, Papadimitriou C, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, *et al.* Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer: a randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2232-9.
- Koroleva I, Wojtukiewicz M, Zaluski J, Arzumanov A, Biakhov M, *et al.* Preliminary results of a phase II randomized trial of taxotere (T) and doxorubicin (A) given in combination or sequentially as first line chemotherapy (CT) for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:30a (abstr 117).
- Park IH, Ro J, Lee KS, Kim SN, Yun YH, *et al.* Phase II study of gemcitabine in combination with vinorelbine versus gemcitabine followed by vinorelbine for metastatic breast cancer. *Invest New Drugs.* 2010;28(5):659-69.
- Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003;21(4):588-92.
- Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramírez M, Pérez L, Cervantes G, González F, Téllez E, Cortes P, Benítez H. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): sequential vs. Combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(18S):570.

- Tomova A, Bartsch R, Brodowicz T, Tzekova V, Timcheva C, *et al.* Concomitant docetaxel plus gemcitabine *versus* sequential docetaxel followed by gemcitabine in anthracycline-pretreated metastatic or locally recurrent inoperable breast cancer patients: a prospective multicentre trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:169-76.
- Zhang J, Gu SH, Gan Y, Wang Z-H, Wang B-Y, *et al.* Vinorelbine and capecitabine in anthracycline- and/or taxane pretreated metastatic breast cancer: sequential or combinational? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71:103-13.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Poliquimioterapia frente a monoterapia secuencial

No existen diferencias significativas entre un tratamiento con poliquimioterapia y el tratamiento administrado de manera secuencial en términos de supervivencia global (Dear 2013).

Calidad moderada

Las mujeres tratadas con poliquimioterapia muestran mayor riesgo de progresión que las mujeres tratadas con quimioterapia secuencial. Esta diferencia se observa en los ensayos clínicos que han administrado el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, pero no en aquellos que administraron el tratamiento en un número fijo de ciclos (Dear 2013).

Calidad moderada

Aunque de manera global la tasa de respuesta es mayor en las mujeres tratadas con poliquimioterapia frente al tratamiento secuencial, los resultados están muy determinados por los estudios que trataron a las pacientes hasta la progresión. Entre las mujeres tratadas con un número fijo de ciclos, no se observó ninguna diferencia entre la poliquimioterapia o el tratamiento secuencial (Dear 2013).

Calidad baja

Los efectos adversos entre la poliquimioterapia y el tratamiento secuencial son similares (Dear 2013).

Calidad baja

Poliquimioterapia con docetaxel y gemcitabina frente a monoquimioterapia secuencial con docetaxel seguido de gemcitabina

La combinación de docetaxel 75 mg/m² y gemcitabina 1.000 mg/m² ha mostrado resultados similares a un tratamiento de docetaxel 100 mg/m² seguido de gemcitabina 1.250 mg/m², en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global, respuesta al tratamiento y efectos adversos (Tomova 2010).

Calidad baja

Poliquimioterapia con capecitabina y paclitaxel o docetaxel frente a monoquimioterapia secuencial con capecitabina seguido de paclitaxel o docetaxel

Un tratamiento con poliquimioterapia compuesto de capecitabina y paclitaxel ha mostrado una supervivencia libre de progresión y global similar al tratamiento secuencial. Sin embargo, el tratamiento con poliquimioterapia ha mostrado una tasa de respuesta global mayor, y la terapia secuencial, un mayor porcentaje de efectos adversos (Soto 2006).

Calidad baja

Un tratamiento con poliquimioterapia compuesto de capecitabina y docetaxel ha mostrado una mayor tasa de respuesta, mayor tiempo hasta la progresión y mayor supervivencia global que el tratamiento secuencial. El tratamiento combinado se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos, que resulta en un porcentaje mayor de reducciones de dosis (Beslija 2006).

Calidad baja

Poliquimioterapia con doxorubicina y docetaxel frente a monoquimioterapia secuencial con doxorubicina seguido de docetaxel

La poliquimioterapia con doxorubicina 50 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² ha mostrado resultados similares en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento que el tratamiento secuencial de doxorubicina 75 mg/m² seguida de docetaxel 100 mg/m², con una menor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 entre las pacientes tratadas con quimioterapia secuencial (Alba 2004, Cresta 2004).

Calidad moderada

No se ha observado ninguna diferencia en los desenlaces de interés anteriores al comparar un tratamiento combinado de doxorubicina 50 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² frente a doxorubicina 50 mg/m² seguida de docetaxel 75 mg/m² (Koroleva 2001).

Calidad baja

Poliquimioterapia con doxorrubicina y paclitaxel frente a la monoquimioterapia secuencial con doxorrubicina seguido de paclitaxel o paclitaxel seguido de doxorrubicina

La combinación con doxorrubicina 50 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m² ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión que la quimioterapia secuencial con doxorrubicina 60 mg/m² seguida de paclitaxel 150 mg/m² en ciclos de 21 días, sin repercusión en la supervivencia global o la tasa de respuesta (Sledge 2003).

Calidad baja

Poliquimioterapia con epirubicina y paclitaxel frente a la monoquimioterapia secuencial con epirubicina seguido de paclitaxel

La poliquimioterapia con epirubicina 90 mg/m² más paclitaxel 200 mg/m² muestra resultados similares al tratamiento secuencial de epirubicina 120 mg/m² seguida de paclitaxel 250 mg/m², en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento (Conte 2004, Fountzilaz 2001).

Calidad moderada

Poliquimioterapia con gemcitabina y vinorelbina frente a la monoquimioterapia secuencial con gemcitabina seguido de vinorelbina

La combinación de gemcitabina 1.000 mg/m² y vinorelbina 25 mg/m² ha mostrado resultados similares al tratamiento secuencial con gemcitabina 1.200 mg/m² seguida de vinorelbina 30 mg/m², en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global, respuesta al tratamiento, beneficio clínico y efectos adversos grado 3/4 (Park 2010).

Calidad baja

Poliquimioterapia con vinorelbina y capecitabina frente a la monoquimioterapia secuencial con vinorelbina seguido de capecitabina

La combinación de vinorelbina y capecitabina y la quimioterapia secuencial con vinorelbina 25 mg/m² seguida de capecitabina 1.000 mg/m² han mostrado resultados similares en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la respuesta al tratamiento. Las pacientes tratadas con MS presentarían una menor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (Zhang 2013).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La calidad de la evidencia se considera moderada por la imprecisión observada en el análisis combinado de los resultados de supervivencia global y la inconsistencia en los estudios que evaluaron el tratamiento administrado hasta la progresión de la enfermedad. En el caso de la respuesta global la calidad es baja por las grandes diferencias entre los estudios que administraron quimioterapia hasta progresión y la imprecisión de los resultados en los estudios con ciclos fijos de tratamiento.

La toxicidad en las pacientes tratadas con quimioterapia es frecuente. En términos generales, la toxicidad de grado 3/4 se produce de manera más común en los tratamientos con poliquimioterapia. La evidencia indica que la mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 consiste en neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, eritrodisestesia palmoplantar, mucositis y diarrea. Los autores coinciden en describir una buena tolerabilidad de la monoquimioterapia secuencial.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

En términos generales, los resultados de los estudios parecen justificar la quimioterapia secuencial, sin que se pueda determinar la combinación de agentes antineoplásicos o la duración del tratamiento más adecuada, teniendo en cuenta las diferencias entre los estudios evaluados.

La literatura científica parece apoyar la administración de la quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad y el tratamiento combinado en las pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o peor pronóstico.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico se recomienda el tratamiento con monoquimioterapia secuencial debido a la eficacia similar al tratamiento combinado y su potencial menor toxicidad.

Fuerte

Se sugiere seleccionar el tipo de tratamiento de acuerdo a las características individuales de cada paciente y de su enfermedad.

✓

Se sugiere administrar poliquimioterapia en las mujeres con una rápida progresión de la enfermedad.

✓

18 ¿Cuál debe ser la duración del tratamiento con quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico?

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad ante la cual los objetivos terapéuticos son los de prolongar la supervivencia asegurando una buena calidad de vida y el control de los síntomas. La mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico son candidatas a un tratamiento con quimioterapia, ya sea al inicio de la enfermedad metastásica o tras el fracaso de un tratamiento hormonal en el caso de pacientes con receptores hormonales positivos.

En la práctica clínica general, las decisiones sobre la duración del tratamiento con quimioterapia o sobre el número de ciclos de la misma han sido basadas principalmente en la respuesta del paciente, en la tolerancia individual o en las preferencias de los clínicos, dada la escasez de estudios que aborden específicamente ese tema.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha localizado una revisión sistemática (Gennari 2011) que incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2.269 pacientes, que comparaban diferentes duraciones de tratamiento con quimioterapia para el cáncer de mama metastásico, en la primera línea de tratamiento. La revisión se basó en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global como desenlaces de interés.

Sin embargo, la revisión incluye tanto estudios sobre la duración de la quimioterapia como estudios que evalúan la terapia de mantenimiento (motivo de interés de la siguiente pregunta clínica en esta Guía). Solamente 4 de los estudios incluidos (Ejlertsen 1993, Gregory 1997, French Epirubicin Study Group 407, Gennari 2006) evaluaron esquemas más cortos de quimioterapia frente a esquemas con una duración mayor. Por este motivo, además de los resultados globales de la revisión de Genari 2011, se han recalculado en un metaanálisis (con el paquete estadístico *Review Manager 5.2*) los resultados de los cuatro ensayos que evalúan de manera más adecuada la duración del tratamiento con quimioterapia.

Los resultados combinados del metaanálisis de los estudios originales incluidos en la revisión de Genari 2011 mostraron que los esquemas de quimioterapia con mayor duración (mínimo de 12 meses o hasta la progresión de la enfermedad), comparados con los esquemas más cortos (entre 3 y un máximo de 8 ciclos), mejoraron la supervivencia libre de progresión (11 estudios; HR 0,64; IC95% 0,55 a 0,76; $p=0,001$) y de manera más moderada, la supervivencia global (11 estudios; HR 0,91; IC95% 0,84 a 0,99; $p=0,046$).

El re-análisis de estos resultados, excluyendo los estudios que evalúan el tratamiento de mantenimiento, muestra los mismos resultados, con una mejora de los esquemas de quimioterapia más largos en la supervivencia libre de progresión (3 estudios; HR 0,74; IC95% 0,65 a 0,84; $p<0,00001$) y, de manera moderada, en la supervivencia global (3 estudios; HR 0,83; IC95% 0,70 a 0,99; $p=0,04$).

No obstante, es importante destacar las limitaciones de estos análisis debido a la importante variabilidad en los tratamientos evaluados entre los diferentes estudios considerados. Por otro lado, los ciclos de tratamiento tanto en los esquemas breves como en los extendidos eran variables, con un mínimo de 4 ciclos en el ensayo French Epirubicin Study Group 407 hasta un ciclo extendido de 18 meses en el ensayo de Ejlertsen 1993.

A continuación se presentan de manera separada los datos disponibles para cada uno de los ensayos clínicos que evaluaron esquemas breves frente a esquemas extendidos (Ejlertsen 1993, Gregory 1997, French Epirubicin Study Group 407, Genari 2006), de acuerdo a su fecha de publicación.

Ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo y con tamoxifeno

En el ensayo clínico de Ejlertsen 1993, con 359 pacientes tratadas todas con ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo y con tamoxifeno diario y que en caso de ser premenopáusicas recibían, además, radioterapia en el ovario, se aleatorizó las pacientes a dos grupos: el tratamiento corto de 8 ciclos de quimioterapia cada 3 semanas durante 6 meses y el largo de hasta 18 ciclos. El tratamiento se paraba en cualquier caso si se producía progresión de la enfermedad o toxicidad grave.

En relación a la supervivencia global se observó un resultado favorable para el tratamiento más prolongado, con medianas de supervivencia de 23 y 18 meses para las terapias continuada y corta, respectivamente (HR 0,78; IC95% de 0,63 a 0,97; $p=0,03$).

La supervivencia libre de progresión fue de 14 meses para el tratamiento prolongado y de 10 meses para el tratamiento corto ($p=0,03$). Tras la exclusión de las pacientes en las que hubo fracaso temprano del tratamiento, los autores mencionan que la supervivencia libre de progresión era mayor en el grupo de tratamiento largo y que la diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,00003$). Las tasas de respuestas completa al tratamiento fueron de 22,3% (IC95% 16 a 30) para el tratamiento de 18 meses y de 18,6% (IC95% 13 a 26) para el tratamiento de 6 meses.

Calidad baja

Vincristina, doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida / mitoxantrona, metotrexato y mitomicina C

El ensayo de Gregory 1997, con 100 pacientes tratadas inicialmente con 6 ciclos de quimioterapia, unas con vincristina, doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida y otras con mitoxantrona, metotrexato y mitomicina C, aleatorizó a las pacientes con enfermedad estable o respuesta tras 6 ciclos de quimioterapia, a 6 ciclos más de tratamiento (hasta los 12 ciclos) o a no recibir más quimioterapia.

Las diferencias en supervivencia global no fueron estadísticamente significativas, con medianas de 13 meses para el tratamiento largo y 10,5 para el corto ($p=0,3$). La supervivencia libre de progresión fue de 10 meses para tratamiento largo y 7 meses para tratamiento corto ($p=0,01$). Finalmente, la duración de la respuesta fue de 10 meses para tratamiento largo y 7 meses para tratamiento corto ($p=0,02$). La toxicidad fue similar en ambos grupos, aunque persistió durante más tiempo en el de tratamiento prolongado. Los autores concluyeron que la prolongación del tratamiento no muestra una ventaja clínica.

Calidad baja

5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida

En el estudio del French Epirubicin Study Group 407 se aleatorizaron pacientes que no habían sido tratadas previamente con antraciclinas a uno de los tres siguientes tratamientos: grupo A, 11 ciclos de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida cada 21 días; grupo B, cuatro ciclos de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida y luego 8 ciclos más, pero epirubicina a menor dosis; grupo C, cuatro ciclos de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida y reiniciar tratamiento si aparece progresión de la enfermedad en pacientes con respuesta previa o estabilización.

En relación a la supervivencia global las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos (medianas de supervivencia de 17,9, 18,9 y 16,3 meses, respectivamente; $p=0,49$).

Las tasas de respuesta objetiva fueron mayores para los grupos de tratamiento más prolongado (56,9, 64 y 47,6%, respectivamente), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,07$).

Las medianas de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fueron de 10,3 meses (IC95% 8,8 a 11,9), 8,3 (IC95% 6,9 a 9,8) y 6,2 (IC95% 4,6 a 7,8), respectivamente, siendo estadísticamente significativas las diferencias entre los tratamientos más largos y el más corto ($p<0,001$).

La toxicidad hematológica fue similar entre los grupos; sufrieron neutropenia el 21,1, 18,8 y 15% de las pacientes de cada grupo. Fue mayor la incidencia de infecciones grado 3 en el grupo C de terapia corta, mientras que fue mayor la incidencia de náusea/vómitos de grado 3 y 4 y de estomatitis de grado 3 y 4 en los grupos de tratamiento largo.

Calidad baja

Paclitaxel

En el ensayo clínico de Gennari 2006, 215 pacientes tratadas con respuesta o enfermedad estable tras 6 a 8 ciclos de epirubicina o doxorubicina más paclitaxel fueron aleatorizadas a continuar la terapia con paclitaxel hasta los 16 ciclos o a no recibir más quimioterapia. Todas las participantes con tumores receptores hormonales positivos recibieron, además, tratamiento hormonal.

Tras un análisis de futilidad, planificado previamente y recogido en el protocolo del estudio, el ensayo fue interrumpido prematuramente porque estimaron que había solo una probabilidad del 8,6% de observar una mejora de 3 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión.

En relación a la supervivencia global las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas; medianas de supervivencia de 28 meses en el grupo de terapia prolongada y 29 meses en el corto ($p=0,57$). Las medianas de supervivencia libre de progresión fueron de 8 meses para el tratamiento largo y 9 meses para el tratamiento corto, sin ser estadísticamente significativas ($p=0,82$).

Calidad baja

Bibliografía

- Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, De-Censi A, Bruzzi P. 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.
- Gennari A, D'Amico M, Corradengo D. Extending the duration of first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol.* 2011 Sep;3(5):229-32.
- Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, Sandberg E, Kristensen B. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer.* 1993;29 A(4):527-31.
- French Epirubicin Study Group: Epirubicinbased chemotherapy in metastatic breast cancer patients: Role of dose intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3115-24.
- Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, Manzione L, Conte PF. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3912-8.
- Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 1997 Nov;33(13):2194-7.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Los esquemas de quimioterapia con mayor duración han mostrado mayor supervivencia libre de progresión que los esquemas más breves y un impacto moderado en la supervivencia global. No obstante, los estudios disponibles tienen una importante variabilidad en cuanto a los tratamientos de quimioterapia evaluados y la duración de los diferentes ciclos de tratamiento (Gennari 2011).

Calidad moderada

De entre estos ensayos clínicos evaluados, solo un estudio ha observado una mejora moderada en la supervivencia global favorable al tratamiento más prolongado con ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo y tamoxifeno (Ejlertsen 1993). Solo dos de los estudios encuentran que prolongar el tratamiento conlleva aumentos de la supervivencia libre de progresión superiores a los 3 meses (Ejlertsen 1993, Gregory 1997). En términos generales, los tratamientos más prolongados producen una mayor toxicidad y más efectos secundarios.

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La disponibilidad de estudios que hayan comparado de manera adecuada esquemas breves y extendidos de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico son limitados. Además, existe una gran variabilidad entre los estudios en el tipo y duración de los tratamientos evaluados, lo que puede ser una fuente de inconsistencia importante.

Los esquemas extendidos de quimioterapia muestran una mejora en la supervivencia global, pero en los límites de la significación estadística. Aunque dos estudios encuentran un aumento de la supervivencia libre de progresión, la diferencia debería comprobarse en un ensayo pragmático en el que se evaluaran dos esquemas de diferente duración independientemente de los fármacos utilizados. Los tratamientos más prolongados suelen acompañarse de mayor toxicidad y más efectos secundarios.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En mujeres con cáncer de mama metastásico no está definido el número de ciclos de tratamiento a administrar. Se sugiere adaptar la duración del tratamiento a su eficacia y tolerabilidad, realizando una decisión informada conjuntamente con la paciente.

Débil

19 ¿Qué beneficio ofrece el tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción con quimioterapia?

Las pacientes con cáncer de mama metastásico que muestran una respuesta o una estabilización de la enfermedad con la quimioterapia de inducción podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, los estudios publicados han mostrado resultados contradictorios en relación a la supervivencia global, por lo que el mejor esquema de mantenimiento y las características de las mujeres que se beneficiarían de él aún no están claramente establecidas (Sánchez-Muñoz 2008).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación se presentan los estudios identificados de acuerdo al tipo de esquema que evalúan.

Tratamiento de mantenimiento con hormonoterapia: tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa, fulvestrant o acetato de megestrol

Un estudio observacional retrospectivo (Dufresne 2008) evaluó, entre otros, la eficacia del tratamiento de mantenimiento con hormonoterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos. Todas las pacientes evaluadas habían recibido quimioterapia de primera línea para la enfermedad metastásica logrando un estado de no progresión de la enfermedad. Se evaluaron 560 pacientes, de las cuales 308 (55%) recibieron hormonoterapia de mantenimiento (94 tamoxifeno, 153 inhibidores de la aromataasa, 47 fulvestrant y 14 acetato de megestrol). El 57% (321) eran postmenopáusicas. El 72% (401) habían recibido tratamiento previo con antraciclinas o taxanos y el 57% (318) presentaban un intervalo hasta la enfermedad metastásica mayor o igual a dos años.

El estudio mostró que, comparado con no recibir terapia de mantenimiento, el mantenimiento con hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa, fulvestrant o acetato de megestrol) es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 560 mujeres; mediana hormonoterapia de 16,3 meses; mediana no hormonoterapia de 7,8 meses; HR 0,64; IC95% 0,57 a 0,72; $p < 0,0001$).

En mujeres con receptores hormonales positivos, el mantenimiento con hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa, fulvestrant o acetato de megestrol) es más eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 560 mujeres; mediana hormonoterapia de 40,08 meses; mediana no hormonoterapia de 30,03 meses; HR 0,81; IC95% 0,71 a 0,92; $p < 0,0013$), comparado con no recibir terapia de mantenimiento.

Calidad muy baja

Tratamiento de mantenimiento con quimioterapia

Ocho de los 11 ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de Gennari (2011) evalúan el impacto sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de administrar quimioterapia de mantenimiento que generalmente se aplica hasta la progresión de la enfermedad (Coates 1987, Harris 1990, Muss 1991, Ejlertsen 1993, Gregory 1997, Falkson 1998, Nooj 2003, Alba 2010). Los resultados de estos ensayos clínicos se han combinado en un metaanálisis conjuntamente con los resultados de dos ensayos clínicos más (Pandya 2007, Park 2013), con el paquete estadístico Review Manager 5.2.

El metaanálisis de los resultados de estos estudios mostró que si bien el tratamiento de mantenimiento aumenta la supervivencia libre de progresión (9 ensayos; HR 0,61; IC95% 0,54 a 0,68; $p < 0,00001$), no se observan diferencias en términos de supervivencia global (9 ensayos; HR 0,92; IC95% 0,82 a 1,02; $p = 0,52$).

Los resultados de este metaanálisis deben ser interpretados con cautela por las diferencias considerables entre los estudios considerados; por ejemplo, el tipo de agentes quimioterapéuticos utilizados en cada ensayo. Para ilustrar estas diferencias se incluye un resumen de sus características y resultados, de acuerdo a su año de publicación.

Calidad baja

Doxorrubicina más ciclofosfamida (AC) o con ciclofosfamida más metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona (CMFP)

Un ensayo clínico aleatorizado (Coates 1987) evaluó la eficacia, seguridad y calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia de mantenimiento con AC o CMFP frente a aquellas que recibieron quimioterapia intermitente. Se evaluaron 305 mujeres que fueron aleatorizadas a recibir mantenimiento o quimioterapia solo en caso de no progresión de la enfermedad (intermitente).

Comparado con la quimioterapia intermitente (QI), el mantenimiento con AC o CMFP parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 305 mujeres; mediana AC o CMFP de 6 meses; mediana QI de 4 meses; HR de la QI 1,8; IC95% 1,4 a 2,4; $p < 0,05$).

Comparado con la quimioterapia intermitente (QI), el mantenimiento con AC o CMFP parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 305 mujeres; mediana AC o CMFP de 10,7 meses; mediana QI de 9,4 meses; RR de la QI 1,3; IC95% 0,99 a 1,6; $p > 0,05$).

Calidad moderada

Mitoxantrona

Un ensayo clínico aleatorizado (Harris 1990) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con mitoxantrona 14 mg/m² frente a no realizarlo en pacientes con cáncer de mama metastásico. El estudio incluyó a 132 pacientes que fueron tratadas con mitoxantrona cada 21 días durante tres ciclos, de las cuales 43 presentaron respuesta o estabilización. Veintidós pacientes fueron aleatorizadas a continuar con mitoxantrona hasta la progresión de la enfermedad y 21 pacientes fueron aleatorizadas a no continuar con la quimioterapia de mantenimiento.

Comparado con la quimioterapia de corta duración, el mantenimiento con mitoxantrona 14 mg/m² parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 43 mujeres; mediana mitoxantrona de 5,5 meses; mediana conducta expectante de 6,5 meses; p> 0,05).

Comparado con la quimioterapia de corta duración, el mantenimiento con mitoxantrona 14 mg/m² parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 43 mujeres; mediana mitoxantrona de 11 meses; mediana conducta expectante de 12 meses; p> 0,05).

Calidad moderada

Ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF)

Un ensayo clínico aleatorizado (Muss 1991) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo tras un tratamiento de inducción con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo en ciclos de 21 días frente a la conducta expectante en pacientes con cáncer de mama metastásico que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia neo(adyuvante). Se incluyeron 250 pacientes en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica de las cuales 145 lograron una respuesta o estabilización de la enfermedad y fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia de mantenimiento (71 mujeres) o conducta expectante (74 mujeres). La edad de las pacientes varió entre 22 y 84 años (mediana 57). Alrededor del 53% presentaba receptores de estrógeno positivos y el 51% había recibido hormonoterapia previa con o sin respuesta al tratamiento hormonal. La mediana de seguimiento fue de 36,1 meses (0,1-65,1).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo en ciclos de 21 días es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 145 mujeres; mediana CMF de 9,4 meses; IC95% 7,4 a 11,6 meses; mediana conducta expectante de 3,2 meses; IC95% 2,8 a 4,5 meses; p< 0,001).

Calidad moderada

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 145 mujeres; mediana CMF de 16 meses; IC95% 12,3 a 19,4 meses; mediana conducta expectante de 14,9 meses; IC95% 12,5 a 19,6 meses; $p=0,68$).

Calidad moderada

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento en ciclos de 21 días presenta una mayor toxicidad en términos de granulocitopenia, trombocitopenia, náusea/vómitos y mucositis (1 estudio; 145 mujeres; toxicidad CMF $\geq 61\%$; IC95% 52,2 a 69,8; toxicidad conducta expectante del 0%).

Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Nooij 2003) evaluó la eficacia y calidad de vida de las pacientes tratadas con quimioterapia de mantenimiento con ciclofosfamida 100 mg/m² (días 1 a 15) y metotrexato 40 mg/m² (días 1 y 8) y 5-fluorouracilo 600 mg/m² (días 1 y 8) (CMF) frente a no recibir mantenimiento. Las pacientes incluidas eran mujeres postmenopáusicas, menores de 71 años en quienes las metástasis habían aparecido por lo menos un año después de haber recibido tratamiento (neo)adyuvante y todas habían logrado un estado de no progresión de la enfermedad metastásica tras quimioterapia de primera línea con seis ciclos de CMF a dosis estándar. Durante el mantenimiento no se permitieron la hormonoterapia ni los bifosfonatos, la radioterapia local se permitió en ambos grupos para el tratamiento de los síntomas. Se aleatorizaron 204 pacientes, de las cuales 8 fueron excluidas por presentar progresión inmediata, quedando 96 en el grupo aleatorizado a quimioterapia de mantenimiento y 100 en el grupo de conducta expectante. Alrededor del 70% de las pacientes incluidas tenían una edad entre 55 y 69 años, las características moleculares de las neoplasias no fueron reportadas y el 60% (118) presentaban metástasis viscerales al entrar en el estudio. El seguimiento se realizó hasta la progresión de la enfermedad, muerte o retirada voluntaria. La calidad de vida de las pacientes se midió de forma indirecta con el instrumento Q-TWIST aplicado a 33 de los oncólogos mediante correo personal. Este instrumento fue diseñado para valorar utilidades (tiempo de supervivencia ajustado por calidad) mediante una escala visual-analógica, preferencias mediante un cuestionario cerrado y opiniones sobre los objetivos principales de la quimioterapia de mantenimiento.

Calidad moderada

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 196 mujeres; mediana CMF de 5,2 meses; mediana conducta expectante de 3,5 meses; $p=0,011$).

Calidad moderada

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 204 mujeres; mediana CMF de 14 meses; mediana conducta expectante de 14,4 meses; $p=0,77$).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia ajustada por calidad evaluada mediante el instrumento Q-TWiST aplicado a los oncólogos tratantes (1 estudio; 33 oncólogos; media CMF de 8,4 meses; media conducta expectante de 7,9 meses; diferencia= 0,5 meses; IC95% -2,0 a 3,0 meses).

Calidad baja

Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, prednisona, tamoxifeno y fluoximesterona

Falkson (1998) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con una combinación de ciclofosfamida 100 mg/m² (días 1 a 14), metotrexato 40 mg/m² (días 1 y 8), 5-fluorouracilo 600 mg/m² (días 1 y 8), prednisona 40 mg/m² (días 1 a 14 durante los ciclos 1 a 3), tamoxifeno 20 mg/día (días 1 a 28) y fluoximesterona 20 mg/día (días 1 a 28) en ciclos de 28 días frente a la conducta expectante en pacientes con cáncer de mama metastásico. Este estudio se realizó en base a la población de pacientes incluidas en tres ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos que evaluaron diferentes esquemas de quimioterapia de inducción (Falkson 1991, Pandya 2007, Sledge 1995) quienes después de lograr un estado de respuesta o estabilización de la enfermedad fueron aleatorizadas a quimio-hormonoterapia de mantenimiento o conducta expectante. Se aleatorizaron 195 pacientes de las cuales 15 renunciaron y 39 no cumplían los criterios de elegibilidad. Por tanto, los autores presentaron algunos resultados por intención de tratar y otros en base a 141 pacientes (68 en el grupo de intervención y 73 en el control). La edad mediana fue de 53 años (30 a 81 años). El 89% de las pacientes presentaban dos o más localizaciones metastásicas, 45% viscerales, el 70% eran postmenopáusicas y aproximadamente el 40% presentaban receptores hormonales positivos. Las pacientes aleatorizadas a conducta expectante recibieron quimioterapia en el momento de presentar progresión de la enfermedad.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF(P)TH fue más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 195 mujeres; mediana CMF(P)TH de 18 meses; mediana conducta expectante de 7,5 meses; p<0,0001).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF(P)TH parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 195 mujeres; mediana CMF(P)TH de 32,3 meses; mediana conducta expectante de 28,1 meses; p<0,74).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF(P)TH presentó una mayor toxicidad en términos de leucopenia, trombocitopenia, anemia, infección, eventos cardiacos, diabetes y otros (1 estudio; 145 mujeres; toxicidad ≥ 16%; IC95% 9,3 a 22,7).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con CMF(P)TH resultaría en 162 pacientes más con efectos adversos de grado 3 a 5 de cada 1.000 mujeres.

Calidad moderada

Doxorrubicina liposomal pegilada (DLP)

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico promovido por GEICAM (Alba 2010) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m² en ciclos de 28 días frente a la conducta expectante en pacientes que habían logrado un estado de no progresión de la enfermedad después de tres ciclos de 21 días con doxorrubicina 75 mg/m² seguidos de tres ciclos de 21 días con docetaxel 100 mg/m². De las 288 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción de primera línea, 155 lograron respuesta o estabilización de la enfermedad, y de estas, 78 fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia de mantenimiento, y 77, a conducta expectante. Las pacientes aleatorizadas a quimioterapia recibieron premedicación con maleato de dexclorfeniramina 5 mg, ondansetron 8 mg y dexametasona 20 mg. La mediana de edad fue de 56 años (30 a 78). El 50% recibió los 6 ciclos de quimioterapia de mantenimiento. Aproximadamente el 75% de pacientes presentaban receptores hormonales positivos y en más del 50% la enfermedad era visceral. La mediana de seguimiento fue de 20 meses (1 a 56). El seguimiento se realizó hasta la progresión de la enfermedad, retirada voluntaria, toxicidad inaceptable o muerte. No se permitió tratamiento con bifosfonatos ni hormonoterapia concomitante.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m² fue más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 155 mujeres; mediana doxorrubicina liposomal pegilada de 8,4 meses; mediana conducta expectante de 5,1 meses; HR 0,54; IC95% 0,39 a 0,76; p=0,0002). Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada resultaría en 77 pacientes más libres de progresión de cada 1.000 mujeres a los 24 meses de seguimiento.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m² parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 155 mujeres; mediana doxorrubicina liposomal pegilada de 24,8 meses; mediana conducta expectante de 22 meses; HR 0,86; IC95% 0,58 a 1,27; p=0,435). Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada resultaría en 26 supervivientes más de cada 1.000 mujeres a los 54 meses de seguimiento.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m² presentó una mayor toxicidad en términos de neutropenia, astenia, mucositis y eritrodisestesia palmoplantar (1 estudio; 155 mujeres; toxicidad doxorrubicina liposomal pegilada \geq 12%; IC95% 6,3 a 17,7; toxicidad conducta expectante del 0%). Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada resultaría en 154 pacientes más con efectos adversos grado 3/4 de cada 1.000 mujeres tratadas.

Gemcitabina más paclitaxel

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III (Park 2013) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m² (días 1 y 8) en ciclos de 21 días frente a la conducta expectante en pacientes que habían logrado un estado de control de la enfermedad después de seis ciclos de 21 días con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m² (días 1 y 8). El estado de control de la enfermedad se definió como cualquiera de las siguientes situaciones: respuesta completa, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad. De las 324 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, 231 lograron un control de la enfermedad y de éstas 116 fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia de mantenimiento y 115 a conducta expectante. Todas las pacientes fueron incluidas en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica. La edad mediana fue de 48 años (28 a 76). Más del 80% presentaban receptores hormonales positivos y más del 50% habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y/o taxanos. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, tratamiento previo con gemcitabina y cáncer de mama tipo HER2 positivo tratado con trastuzumab. La mediana de seguimiento fue de 33 meses. El seguimiento se realizó hasta la progresión de la enfermedad, retirada voluntaria o toxicidad inaceptable. No se permitió tratamiento hormonal concomitante.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m² es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 231 mujeres; mediana paclitaxel más gemcitabina de 7,5 meses; mediana conducta expectante de 3,8 meses; HR 0,73; IC95% 0,55 a 0,97; p=0,026).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m² parece ser más eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 231 mujeres; mediana paclitaxel más gemcitabina de 32,3 meses; mediana conducta expectante de 23,5 meses; HR 0,65; IC95% 0,42 a 0,99; p=0,047).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m² presenta una mayor toxicidad en términos de neutropenia, anemia, trombocitopenia, neuropatía y diarrea (1 estudio; 231 mujeres; toxicidad paclitaxel más gemcitabina ≥ 61,2%; IC95% 54,2 a 68,2; toxicidad conducta expectante ≥ 1,7%; IC95% -0,01 a 3,5). Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con paclitaxel más gemcitabina resultaría en 595 pacientes más con efectos adversos grado 3/4 de cada 1.000 mujeres.

Tratamiento de mantenimiento con biológicos

Bevacizumab

Un ensayo clínico de fase II sin grupo control (Bisagni 2013) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con bevacizumab posterior a seis ciclos de docetaxel 60 mg/m² más capecitabina 1.800 mg/m² más bevacizumab 15 mg/kg. Todos los ciclos fueron de 21 días. Capecitabina se administró los primeros 14 días del ciclo. Se incluyeron 79 pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica. Todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y el 59% con taxanos. La edad de las pacientes varió entre 31 y 72 años. El 73% presentaban receptores de estrógeno positivos y el 20% fueron triple negativas. La mediana de seguimiento fue de 28 meses. El mantenimiento con bevacizumab se realizó hasta la progresión de la enfermedad, la mediana del mantenimiento fue de 7 meses (IC95% 4,7 a 9,2).

Por otro lado, un estudio observacional prospectivo (Fabi 2012) evaluó, entre otros, la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg con o sin hormonoterapia. Se evaluaron 35 pacientes que habían recibido con éxito un tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica con paclitaxel 80 mg/m² (días 1, 8 y 15) más bevacizumab 10 mg/kg (días 1 y 15) durante 6-12 ciclos de 28 días. De las 35 pacientes evaluadas, 30 presentaban receptores hormonales positivos y 20 de éstas recibieron mantenimiento con bevacizumab más hormonoterapia. La edad media fue de 50 años (32 a 72), el 83% (29) eran post menopáusicas y un 14% (5) eran triple negativas.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico fase III IMELDA (Gligorov 2014). Este ensayo clínico abierto evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de bevacizumab y capecitabina como tratamiento de mantenimiento frente a un tratamiento de continuación con bevacizumab, en 185 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que no hubieran progresado tras una quimioterapia de inducción con una combinación de bevacizumab y docetaxel en la primera línea de tratamiento. El desenlace principal de interés fue la supervivencia libre de progresión. El ensayo se interrumpió antes de tiempo por la retirada de la indicación del tratamiento combinado de bevacizumab y docetaxel en mujeres con cáncer de mama metastásico, lo que provocó la interrupción del reclutamiento en varios centros de estudio. El protocolo continuó para las pacientes incluidas en el estudio hasta el momento.

El mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg tras seis ciclos de docetaxel y capecitabina y bevacizumab parece ser eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 79 mujeres; mediana 11 meses; IC95% 8,2 a 13,8; p=no descrito).

El mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg tras seis ciclos de docetaxel y capecitabina y bevacizumab parece ser eficaz en términos de supervivencia global (1 estudio; 79 mujeres; mediana 32 meses; IC95% 26,0 a 37,9).

El mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg tras seis ciclos de docetaxel y capecitabina y bevacizumab parece ser eficaz en términos de beneficio clínico (1 estudio; 79 mujeres; beneficio clínico del 61%; IC95% 49 a 73).

El mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg tras seis ciclos de docetaxel y capecitabina y bevacizumab parece presentar una toxicidad moderada en términos de neutropenia, eritrodismesia palmoplantar, astenia, diarrea y estomatitis (1 estudio; 79 mujeres; toxicidad \geq 28,1%; IC95% no descrito).

Comparado con bevacizumab en monoterapia, el mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg más hormonoterapia parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 35 mujeres; mediana bevacizumab más hormonoterapia de 13 meses; IC95% 6,2 a 27,5 meses; mediana bevacizumab de 4,1 meses; IC95% 1,9 a 6,2 meses; p=0,05).

Comparado con bevacizumab en monoterapia, el mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg más hormonoterapia parece presentar una toxicidad similar (1 estudio; 35 mujeres; toxicidad bevacizumab más hormonoterapia del 15%; IC95% -2,3 a 32,3; toxicidad bevacizumab del 26,6%; IC95% 1,8 a 51,4).

Los datos disponibles de las participantes en el estudio IMELDA antes de la interrupción del estudio (Gligorov 2014) mostraron una mayor supervivencia libre de progresión con el tratamiento de mantenimiento con la combinación de bevacizumab y capecitabina frente al tratamiento de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia (mediana de 11 frente a 4,3 meses; HR 0,38; IC95% 0,27 a 0,55; p<0,0001). La supervivencia global también fue mayor en las mujeres tratadas con la combinación (mediana de 39 meses frente a 23,7; HR 0,43; IC95% 0,26 a 0,69; p=0,0003).

Comparado con bevacizumab en monoterapia, el tratamiento de mantenimiento combinado de bevacizumab y capecitabina repercutió en una mayor tasa de efectos adversos de grado 3 o superior (49 frente a 27%), principalmente por el porcentaje de pacientes con eritrodismesia palmoplantar (31 frente a 0%). El porcentaje de efectos adversos graves fue similar entre los grupos (11 frente a 8%).

Calidad muy baja

Calidad moderada

Sunitinib

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Wildiers 2010) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con sunitinib frente a la conducta expectante en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo. Las 56 pacientes incluidas habían logrado una respuesta parcial o completa al tratamiento de primera o segunda línea con taxanos. Inicialmente el tratamiento con sunitinib fue de 50 mg/día durante 4 semanas seguido de 2 semanas libres de tratamiento (1 ciclo equivalía a 6 semanas). A mitad del estudio, debido a la evidencia en otros estudios a favor del tratamiento continuo, se cambió a 37,5 mg/día continuo durante las 6 semanas. La edad de las pacientes varió entre 36 y 72 años. El 79% (44) de las pacientes presentaban receptores hormonales positivos y el 80% (45) metástasis viscerales. El seguimiento se realizó hasta la progresión de la enfermedad, retirada voluntaria o decisión del oncólogo médico. No se permitió tratamiento hormonal concomitante.

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con sunitinib no mostró diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (mediana sunitinib de 2,8 meses; mediana conducta expectante de 3,1 meses; $p=0,173$). El tratamiento de mantenimiento tampoco tuvo un impacto en la supervivencia global (mediana sunitinib entre 5 y 10 meses; mediana conducta expectante entre 5 y 10 meses; $p=0,749$).

Comparado con la conducta expectante, el mantenimiento con sunitinib 50 a 37,5 mg/día parece presentar una mayor toxicidad en términos de efectos adversos de grado 3 (1 estudio; 56 mujeres; toxicidad sunitinib del 69%; IC95% 55,5 a 82,5; toxicidad conducta expectante del 11%; IC95% 1,8 a 20,2).

Bibliografía

- Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez-Rovira P, *et al.* Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin *versus* observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):169-76.
- Arzozia A, Colombo I, Giordano M, Aglione S, Isa L, *et al.* Epirubicin-vinorelbine intravenous combination followed by oral vinorelbine as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Tumori.* 2007;93(6):544-9.
- Bisagni G, Musolino A, Panebianco M, De Matteis A, Nuzzo F. The Breast Avastin Trial: phase II study of bevacizumab maintenance therapy after induction chemotherapy with docetaxel and capecitabine for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(4):1051-7.

- Coates A, Gebski V, Bishop JF, Jeal PN, Woods RL, *et al.* Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med.* 1987;317(24):1490-5.
- Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Alweeg T, *et al.* Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci.* 2008;5(2):100-5.
- Fabi A, Russillo M, Ferretti G, Metro G, Nisticò C, *et al.* Maintenance bevacizumab beyond first-line paclitaxel plus bevacizumab in patients with Her2-negative hormone receptor-positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. *BMC Cancer.* 2012;12(482):1-7.
- Falkson G, Gelman R, Falkson CI, *et al.* Factors predicting for response, time to treatment failure and survival in women with metastatic cancer treated with DAVTH. A prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1991;9:2153-61.
- Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortes P, Pierga JY, Gupta V, Costa R, Srock S, De Ducla S, Freudenprung U, Mustacchi G. Maintenance capecitabine and bevacizumab *versus* bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1351-60.
- Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, *et al.* Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrona) for advanced breast cancer. *Lancet.* 1990;335(8683):186-90.
- Huang H, Jiang Z, Wang T, Zhang S, Bian L, *et al.* Single-agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2012;23(7):718-23.
- Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, White DR, Cooper MR, *et al.* Interrupted *versus* continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med.* 1991;325(19):1342-8.
- Nooij MA, De Haes JC, Beex LV, Wildiers J, Klijn J, *et al.* Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients: Clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer.* 2003;39(5):614-21.
- Park YH, Jung KH, Im SA, Sohn JH, Ro J, *et al.* 1. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy *versus* observation in patients with Metastatic Breast Cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 8. [Epub ahead of print].
- Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Ribelles N, Márquez A, Alba E. Maintenance treatment in metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(12):1907-12.
- Sledge GW, Neuberg D, Falkson G, *et al.* Chemotherapy vs. chemo-hormonal therapy as initial therapy for ER+/unknown metastatic breast cancer: E3168 Proc Am Soc Clin Oncol 14:105, 1995 (abstr 121).
- Wildiers H, Fontaine C, Vuylsteke P, Martens M, Canon JL, *et al.* Multicenter phase II randomized trial evaluating antiangiogenic therapy with sunitinib as consolidation after objective response to taxane chemotherapy in women with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(2):463-9.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Continuación del tratamiento con quimioterapia

En términos generales, en mujeres con cáncer de mama el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica con quimioterapia de mantenimiento muestra un claro beneficio sobre la supervivencia libre de progresión, pero no se observan diferencias entre la terapia de mantenimiento y los esquemas más breves en términos de supervivencia global (Coates 1987, Harris 1990, Muss 1991, Ejlertsen 1993, Gregory 1997, Falkson 1998, Nooij 2003, Pandya 2007, Alba 2010, Park 2013).

Calidad baja

Doxorrubicina más ciclofosfamida (AC) o ciclofosfamida más metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona (CMFP)

En mujeres con cáncer de mama metastásico, el mantenimiento con AC o CMFP, comparado con la quimioterapia intermitente, incrementa la supervivencia libre de progresión sin mejorar significativamente la supervivencia global (Coates 1987).

Calidad moderada

Mitoxantrona

En mujeres con cáncer de mama metastásico el mantenimiento con mitoxantrona 14 mg/m², comparado con no quimioterapia, no incrementa la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global (Harris 1990).

Calidad moderada

Ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF)

En mujeres con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos y sin quimioterapia neo/adyuvante previa, el mantenimiento con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, comparado con la conducta expectante, incrementa la supervivencia libre de progresión sin mejorar significativamente la supervivencia global. La toxicidad con esta quimioterapia de mantenimiento es moderada (granulocitopenia, trombocitopenia, náuseas/vómitos y mucositis) (Muss 1991).

Calidad moderada

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico el mantenimiento con CMF, comparado con la conducta expectante, muestra una mayor supervivencia libre de progresión sin mejorar la supervivencia global (Nooij 2003).

Calidad moderada

La supervivencia ajustada por calidad sería igual en las pacientes tratadas con quimioterapia de mantenimiento frente a aquellas que solo recibieran radioterapia u otro tratamiento sintomático (excluyendo hormonoterapia y/o bifosfonatos) (Nooij 2003).

Calidad muy baja

Doxorrubicina liposomal pegilada

En mujeres con cáncer de mama y primera línea de quimioterapia para la enfermedad metastásica el mantenimiento con doxorrubicina liposomal pegilada 40 mg/m², comparado con la conducta expectante, incrementa la supervivencia libre de progresión sin mejorar significativamente la supervivencia global. La toxicidad esperada con esta terapia de mantenimiento parece ser aceptable (neutropenia, astenia, mucositis y eritodisestesia palmoplantar) (Alba 2010).

Calidad moderada

Gemcitabina y paclitaxel

En mujeres con cáncer de mama y primera línea de quimioterapia para la enfermedad metastásica el mantenimiento con paclitaxel 175 mg/m² y gemcitabina 1.250 mg/m², comparado con no administrar terapia de mantenimiento, mejoraría la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. El mantenimiento de la combinación con paclitaxel y gemcitabina incrementa significativamente la toxicidad en términos de neutropenia, anemia, trombocitopenia, cardiotoxicidad, neuropatía, mialgia/astenia y diarrea (Park 2013, Gennari 2006).

Calidad moderada

Tratamiento de mantenimiento con biológicos

Bevacizumab

La combinación de bevacizumab y capecitabina en el tratamiento de mantenimiento en mujeres con cáncer de mama metastásico que recibieron bevacizumab y docetaxel en primera línea (indicación retirada que provocó la interrupción del ensayo) mostró una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión que el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab solo. El tratamiento combinado repercutió en una mayor proporción de pacientes con efectos de grado 3 o superior, principalmente eritrodisestesia palmoplantar (Gligorov 2014).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

A pesar de la disponibilidad de diversos ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado tratamientos para responder a la pregunta clínica, las diferencias entre los diferentes estudios son muy importantes y dificultan la aplicabilidad de las conclusiones.

Los resultados son bastante consistentes en mostrar un incremento en la supervivencia libre de progresión sin mejorar de forma significativa la supervivencia global. Solo un estudio ha mostrado una mejoría significativa en la supervivencia global, por lo que en este caso es relevante valorar la toxicidad esperada y los valores/preferencias de las pacientes.

La toxicidad del tratamiento con quimioterapia es frecuente. La mayoría de los autores de los ensayos clínicos evaluados en esta pregunta clínica coinciden en reportar que los efectos adversos fueron bien tolerados y en muchos casos inferiores a los observados durante la quimioterapia de inducción. Sin embargo, muchos autores también están de acuerdo en considerar que el riesgo de toxicidad solo sería aceptable si la quimioterapia de mantenimiento incrementara de forma significativa la supervivencia y/o la calidad de vida de estas pacientes.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

A pesar de la escasez de pruebas, el Grupo de Trabajo sugiere considerar el tratamiento de mantenimiento con hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama para la enfermedad metastásica y receptores hormonales positivos que no sean resistentes a tratamiento hormonal, siempre y cuando se haya conseguido un beneficio clínico con la quimioterapia.

✓

En pacientes con cáncer de mama metastásico en las que el objetivo terapéutico sea incrementar la supervivencia libre de progresión se sugiere administrar quimioterapia de mantenimiento posterior a la inducción.

Débil

El Grupo de Trabajo considera que no se dispone de pruebas suficientes que permitan recomendar o desestimar la utilización de tratamientos biológicos en el mantenimiento de la respuesta.

✓

20 En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿existe algún límite en el número de líneas de quimioterapia?

La decisión de continuar con un tratamiento de quimioterapia a partir de la segunda y sucesivas líneas depende de las características de las pacientes, los esquemas de tratamiento previos y el balance entre la toxicidad y el beneficio esperados, entre otros. Actualmente no existe un consenso respecto a un número límite de líneas de quimioterapia. Algunos autores coinciden en demostrar que la quimioterapia en sucesivas líneas logra un incremento en la supervivencia libre de progresión, muchas veces sin mejorar la supervivencia global (Roché 2011). Por otro lado, diversos estudios han evaluado la adición de hormonas o nuevos agentes al tratamiento con quimioterapia durante las sucesivas líneas. Para el desarrollo de esta pregunta se han incluido solo aquellos estudios en los que el objetivo principal es evaluar la eficacia y/o seguridad de la quimioterapia.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación se presentan los estudios de acuerdo al agente que evalúan:

Ixabepilona en segunda o tercera línea

Dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos, de fase III (Sparano 2010, Thomas 2007) evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día (los días 1 a 14), en ciclos de 21 días frente a solo capecitabina. Ambos estudios incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido, en más del 80%, quimioterapia de primera o segunda línea para la enfermedad metastásica.

Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día (los días 1 a 14), en ciclos de 21 días, fue más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (2 estudios; 1.935 pacientes; mediana ixabepilona más capecitabina fr 5,8 a 6,2 meses; mediana capecitabina de 4,2 a 4,4 meses; HR 0,75-0,79; IC95% 0,64 a 0,9; p<0,05).

Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día (los días 1 a 14), en ciclos de 21 días, fue más eficaz en términos de supervivencia (2 estudios; 1.935 pacientes; mediana ixabepilona más capecitabina de 16,4 meses; mediana capecitabina de 15,6 meses; HR 0,85; IC95% 0,75 a 0,98; p=0,023).

Calidad alta

Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día (los días 1 a 14), en ciclos de 21 días, fue más eficaz en términos de respuesta al tratamiento (2 estudios; 1.935 pacientes; respuesta ixabepilona más capecitabina de 34,7 a 43,3%; respuesta capecitabina de 14,3 a 28,8%; p<0,05). Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona más capecitabina resultaría en 76-87 respuestas más de cada 1.000 pacientes tratadas.

Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día (los días 1 a 14), en ciclos de 21 días, parece presentar una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 en términos de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril neuropatía periférica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (2 estudios; 1.935 pacientes; toxicidad hematológica ixabepilona más capecitabina de 5 a 73%; capecitabina de 2,8 a 11%; toxicidad no hematológica ixabepilona más capecitabina ≥ 25%; capecitabina ≥ 20%).

Actualmente el tratamiento no dispone de autorización por parte de la *European Medicines Agency* (EMA), ni la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Cisplatino en segunda línea en mujeres con cáncer de mama triple negativo

Una revisión sistemática sin metaanálisis (Gelmon 2012) identificó 43 publicaciones (parciales o totales) de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de la quimioterapia basada en platino o biológicos en pacientes con cáncer de mama triple negativo. En esta revisión de Gelmon 2012 se identificó un ensayo clínico de fase II (Bhattacharyya 2009) que evaluó la eficacia de la segunda línea de tratamiento con cisplatino 20 mg/m² más ciclofosfamida 50 mg/día más metotrexato 2,5 mg/12 horas frente a ciclofosfamida más metotrexato en 126 pacientes. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad. La revisión que recoge los resultados de este estudio no describió la frecuencia de efectos adversos.

Comparado con ciclofosfamida y metotrexato, el tratamiento con cisplatino 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato 2,5 mg/12 horas parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión [1 estudio; 126 mujeres; mediana cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 13 meses (IC95% 9 a 24); mediana ciclofosfamida y metotrexato de 7 meses (IC95% 6 a 14 meses)].

Calidad alta

Calidad baja

Comparado con ciclofosfamida y metotrexato, el tratamiento con cisplatino 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato 2,5 mg/12 horas parece ser más eficaz en términos de supervivencia (1 estudio; 126 mujeres; mediana cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 16 meses; mediana ciclofosfamida y metotrexato de 12 meses; IC95% no descrito).

Comparado con ciclofosfamida y metotrexato, el tratamiento con cisplatino 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato 2,5 mg/12 horas parece ser más eficaz en términos de respuesta al tratamiento [1 estudio; 126 mujeres; respuesta cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 62% (IC95% 52,6 a 71,4); respuesta ciclofosfamida y metotrexato de 33% (IC95% 23,9 a 42,1)].

Comparado con ciclofosfamida y metotrexato, el tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato resultaría en 288 respuestas más de cada 1.000 mujeres tratadas.

Calidad baja

Carboplatino y cetuximab en primera, segunda o tercera línea en mujeres con cáncer de mama triple negativo

En la revisión de Gelmon 2012 se identificó el estudio de Carey 2012. En este ensayo clínico aleatorizado de fase II en mujeres con cáncer de mama triple negativo se comparó cetuximab en monoterapia, combinado con carboplatino desde el inicio del tratamiento o añadido en el momento de la progresión de la enfermedad. Cetuximab se administró en una dosis inicial de 400 mg/m², seguido de dosis semanales de 250 mg/m². La dosis de carboplatino fue de AUC=2 en los días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días.

Comparado con cetuximab, el tratamiento con carboplatino AUC=2 y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial), seguido de cetuximab 250 mg/m² parece ser más eficaz en mejorar el beneficio clínico (1 estudio; 102 mujeres; beneficio clínico carboplatino y cetuximab del 27% (IC95% 17,5 a 36,5); beneficio clínico cetuximab del 10% (IC95% 3,6 a 16,4)).

Comparado con cetuximab, el tratamiento con carboplatino y cetuximab resultaría en 171 pacientes más con beneficio clínico de cada 1.000 tratadas.

Comparado con cetuximab, el tratamiento con carboplatino AUC=2 y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial), seguido de cetuximab 250 mg/m² parece presentar una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (erupción cutánea, astenia, neuropatía, reacción a la infusión) (1 estudio; 102 mujeres; toxicidad carboplatino y cetuximab del 21% (IC95% 12,2 a 29,8); toxicidad cetuximab del 10% (IC95% 3,6 a 16,4)).

Calidad baja

Comparado con cetuximab, el tratamiento con carboplatino y cetuximab resultaría en 114 pacientes más con efectos adversos grado 3/4 de cada 1.000 tratadas.

Calidad baja

Docetaxel en segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas

Un estudio observacional retrospectivo (Toulmonde 2012) evaluó la eficacia y seguridad de la reintroducción de docetaxel 75-100 mg/m² como segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico. Las pacientes incluidas habían recibido docetaxel como primera línea para la enfermedad metastásica. Los motivos por los cuales discontinuaron la primera línea de docetaxel fueron diferentes a la progresión de la enfermedad. Las pacientes podían haber recibido capecitabina, antraciclinas o vinorelbina entre la primera línea y la reintroducción de docetaxel. Se evaluaron 72 pacientes entre 34 y 84 años de edad, el 80,6% (58) presentaban receptores hormonales positivos y el 68,1% eran HER2 negativo. Los resultados se presentaron según la línea de reintroducción de docetaxel.

La reintroducción de docetaxel 75-100 mg/m² como segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de quimioterapia en pacientes que discontinuaron docetaxel por causas diferentes a la progresión de la enfermedad parece ser eficaz en términos de supervivencia libre de progresión sin diferencias estadísticamente significativas entre las líneas de tratamiento (1 estudio; 72 mujeres; mediana segunda línea de 5,6 meses (IC95% 4,6 a 6,7); mediana tercera línea de 6,1 meses (IC95% 4,8 a 7,4); mediana 4ª línea de 4,4 meses (IC95% 1,5 a 7,3); p=0,67).

La reintroducción de docetaxel 75-100 mg/m² como segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de quimioterapia en pacientes que discontinuaron docetaxel por causas diferentes a la progresión de la enfermedad mostró una mediana de supervivencia global de 10 meses [1 estudio; 72 mujeres; mediana de 10,2 meses (IC95% 8,6 a 11,8)].

La reintroducción de docetaxel 75-100 mg/m² como segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de quimioterapia parece presentar una frecuencia moderada de efectos adversos de grado 3/4 (1 estudio; 72 mujeres; toxicidad del 32% [IC95% 20,1 a 43,9]).

Calidad muy baja

Combinación de docetaxel y gemcitabina frente a docetaxel y capecitabina en segunda línea

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III (Chan 2009) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con gemcitabina 1.000 mg/m² (días 1 y 8) frente a capecitabina 1.250 mg/m² (cada 12 horas durante los días 1 a 14) en ciclos de 21 días. Ambos grupos recibieron docetaxel 75 mg/m² en dosis única, el primer día del ciclo antes de gemcitabina o capecitabina. Se incluyeron 305 pacientes entre 26 y 78 años (mediana 55). El 65 y el 35% de las pacientes habían recibido primera y segunda línea de quimioterapia para la enfermedad metastásica, respectivamente. El 71% de las pacientes (215) presentaban receptores hormonales positivos y el 17% (52) eran HER2 positivas.

Comparada con la combinación de capecitabina 1.250 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (CD), gemcitabina 1.000 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (GD) parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 305 mujeres; mediana GD de 8,05 meses; mediana CD de 7,98 meses; HR 1,2; IC95% 0,96 a 1,50; p=0,121). La mediana de supervivencia libre de progresión en las mujeres que recibieron el tratamiento en segunda línea (N=107) fue de 8,51 meses (IC95% 6,70 a 9,79) para las tratadas con capecitabina y 6,6 meses (IC95% 5,09 a 8,41) para gemcitabina. Para el resto de desenlaces de interés no se aportaron datos desagregados según la línea de tratamiento que recibieron las participantes en el estudio.

Comparada con la combinación de capecitabina 1.250 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (CD), gemcitabina 1.000 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (GD) parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia (1 estudio; 305 mujeres; mediana GD de 19,3 meses (IC95% 15,6 a 23,6); mediana CD de 21,5 meses (IC95% 17,1 a 24,9); HR no descrito).

La combinación de capecitabina y docetaxel (CD) comparado con la quimioterapia con gemcitabina y docetaxel (GD), mostró una mayor respuesta global en la segunda línea de tratamiento (respuesta GD del 14% (IC95% 5,0 a 23,1); respuesta CD del 36% (IC95% 22,7 a 49,3); p=0,008).

Comparado con la combinación de capecitabina 1.250 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (CD), gemcitabina 1.000 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (GD) parece presentar una frecuencia similar de efectos adversos hematológicos grado 3/4 y una menor frecuencia de efectos adversos no hematológicos grado 3/4 (1 estudio; 305 mujeres; toxicidad hematológica GD del 77%; toxicidad hematológica CD del 66%; toxicidad no hematológica GD del 9%; toxicidad no hematológica CD del 26%).

Gemcitabina y vinorelbina

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III de GEICAM (Martín 2007) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con gemcitabina 1.200 mg/m² (los días 1 y 8) y vinorelbina 30 mg/m² (los días 1 y 8) frente a vinorelbina en monoterapia en ciclos de 21 días en pacientes con cáncer de mama metastásico. La mayoría de pacientes del estudio había recibido una línea de tratamiento previo para la enfermedad metastásica (53%), y el resto de participantes se repartieron entre la primera línea (18%) o la tercera (29%). Se incluyeron 251 pacientes entre 28 y 82 años de edad, el 58% (145) presentaba receptores hormonales positivos y el 15% (38) eran HER2 positivas. La mediana de ciclos de tratamiento administrados durante el estudio en el grupo gemcitabina y vinorelbina fue 6 (rango 1 a 26), siendo superior a la mediana en el grupo de vinorelbina (4, rango 1 a 21). La distribución de líneas de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica fue similar entre ambos grupos.

El ensayo clínico de Martín (2007) no ofreció datos desagregados dependiendo de la línea de tratamiento que recibían las mujeres durante el estudio; de todos modos, el 80% había recibido al menos dos líneas de tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

El ensayo mostró que el tratamiento combinado con gemcitabina y vinorelbina repercutió en una mayor supervivencia libre de progresión (tratamiento combinado 6 meses frente a vinorelbina 4 meses; HR 0,66; IC95% 0,5 a 0,88; p=0,0028). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos grupos de tratamiento (tratamiento combinado 15,9 meses (12,6 a 19,1) frente a vinorelbina 16,4 (11,6 a 21); p=0,8). La tasa de respuesta fue superior en el grupo de tratamiento combinado sin alcanzar la significación estadística (tratamiento combinado 36% frente a vinorelbina 26%; p=0,09).

La mayoría de efectos adversos en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado fueron hematológicos. Hasta el 61% de las participantes experimentaron neutropenia (comparado con el 44% en las mujeres que recibieron solo vinorelbina; p=0,007). Entre los efectos adversos no hematológicos destacaron una mayor alteración de la fosfatasa alcalina (7 frente a <1%; p=0,009) o las náuseas o vómitos de grado 3/4 (31 frente a 21%; p=0,048).

Calidad moderada

Eribulina en segunda línea o sucesivas

El ensayo clínico Study 301 (Kaufman 2012) evaluó la eficacia de eribulina, 1,4 mg/m² en los días 1 y 8 en ciclos de 21 días, frente a capecitabina, 2,5 g/m² dos veces al día entre los días 1 a 14 en ciclos de 21 días, en 1102 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente un tratamiento con antraciclinas y taxanos. El 80% de mujeres recibieron el tratamiento en segunda línea o sucesivas para la enfermedad metastásica.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III (Cortes 2011) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con mesilato de eribulina 1,4 mg/m² frente al tratamiento elegido por el investigador como segunda o sucesivas líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. De las 762 pacientes que se incluyeron en el estudio, 503 recibieron eribulina, 61 vinorelbina, 46 gemcitabina, 44 capecitabina, 38 taxanos, 24 antraciclinas, 25 otras quimioterapias y 9 hormonoterapia. En esta publicación no se reportó la dosis de los diferentes esquemas de tratamiento. El 74% (565) de las pacientes incluidas eran HER2 negativas, el 64% (489) tenían receptores hormonales positivos y el 19% (144) eran triple negativas. La mediana de líneas de quimioterapia previa fue 4 (rango 1 a 7), el 99% (754) había recibido taxanos y/o antraciclinas y el 73% (559) capecitabina. Las características basales y demográficas entre ambos grupos no mostraron diferencias importantes. Los resultados fueron evaluados tanto por revisores independientes como por los propios investigadores.

Comparada con capecitabina, eribulina no mostró diferencias en términos de supervivencia libre de progresión o global. La mediana de supervivencia en las mujeres tratadas con eribulina fue de 15,9 meses, y en las mujeres tratadas con capecitabina, de 14,5 (HR 0,88; IC95% 0,77 a 1; p=0,056). La supervivencia libre de progresión fue la misma en ambos grupos (4,1 frente a 4,2 meses; HR 1,08; IC95% 0,93 a 1,2; p=0,305).

Hubo diferencias notables en la proporción de efectos adversos entre ambos tratamientos (aunque no se dispone de datos de significación estadística); los más comunes para eribulina y capecitabina fueron la neutropenia (54 frente a 16%), la eritrodisestesia palmoplantar (0,2 frente a 45%), alopecia (34 frente a 4%), leucopenia (31 frente a 10%) o la diarrea (14 frente a 28%).

Eribulina comparada con vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, taxanos o antraciclinas como segunda línea o sucesivas de tratamiento para la enfermedad metastásica no mostró diferencias en términos de supervivencia libre de progresión (1 ensayo, 762 pacientes; HR 0,87; IC95% 0,71 a 1,05; p=0,137).

En cambio, eribulina mostró una supervivencia global superior al tratamiento de elección del investigador (HR 0,81; IC95% 0,66 a 0,99; $p=0,04$), y una mayor tasa de respuesta global (12%; (IC95% 9,4 a 15,5) frente a 5% (IC95% 2,3 a 8,4); $p=0,002$). Este resultado comportaría que de cada 1.000 mujeres tratadas se beneficiarían de una respuesta global 75 mujeres más con eribulina que con la terapia combinada.

Los efectos adversos fueron similares entre ambos grupos, siendo los más frecuentes la astenia (54 frente a 40%) y la neutropenia (52 frente a 30%). La neuropatía periférica fue el efecto adverso que provocó un abandono del tratamiento con eribulina con mayor frecuencia (5% de las pacientes).

Calidad moderada

Capecitabina en primera, segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de tratamiento

En los ensayos clínicos comentados en los apartados anteriores, capecitabina sirvió de grupo control en varios ensayos clínicos. En dos ensayos el grupo control consistió en un tratamiento con capecitabina 1.250 mg/m² cada 12 horas los días 1 a 14 en ciclos de 21 días (Thomas 2007, Sparano 2010). En el ensayo clínico Study 301 (Kaufman 2012) capecitabina se administró el mismo esquema de tratamiento.

Adicionalmente, un estudio retrospectivo (Amari 2010) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con capecitabina 1.657 mg/m² (días 1 a 21) en ciclos de 28 días en 84 pacientes con cáncer de mama metastásico cuyas edades variaron entre 27 y 83 años. Fueron incluidas 17 pacientes en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica, 28 en segunda línea, 23 en tercera línea y 16 en cuarta o sucesivas líneas de tratamiento. El 65,5% (55) presentaban receptores de estrógeno positivos y el 16,7% (14) fueron HER2 positivas.

Como se ha comentado en el apartado sobre ixabepilona, capecitabina, cuando se ha comparado con una combinación de capecitabina e ixabepilona, ha mostrado una menor supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta (Thomas 2007, Sparano 2010).

Calidad alta

Por otro lado, capecitabina ha mostrado una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global similar a eribulina. Los efectos adversos más comunes de eribulina y capecitabina fueron la neutropenia, la alopecia, la leucopenia o la eritrodisestesia palmoplantar y la diarrea (estos dos últimos fueron más frecuentes entre las mujeres tratadas con capecitabina).

Calidad moderada

La quimioterapia de primera, segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de tratamiento con capecitabina 1.657 mg/m² parece ser eficaz en términos de supervivencia libre de progresión sin mostrar diferencias significativas entre las líneas de tratamiento (1 estudio; 84 mujeres; mediana primera línea de 8,5 meses, mediana segunda línea de 6,5 meses, mediana tercera línea de 6,5 meses y mediana cuarta o líneas sucesivas de 8,5 meses; IC95% no descrito; Long-rank p=0,843).

La quimioterapia de primera, segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de tratamiento con capecitabina 1.657 mg/m² parece ser eficaz en términos de beneficio clínico (1 estudio; 84 mujeres; primera línea 58,8%, segunda línea 53,6%, tercera línea 52,2% y cuarta o mayor línea 50,0%; IC95% no descrito).

La quimioterapia de primera, segunda, tercera, cuarta o sucesivas líneas de tratamiento con capecitabina 1.657 mg/m² parece presentar escasos efectos adversos graves (grado 3) siendo los más frecuentemente reportados: la diarrea y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1 estudio; 84 mujeres; diarrea 1,2%, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar 7,1%; IC95% no descrito).

Calidad muy baja

Nab-paclitaxel

Un ensayo clínico aleatorizado fase III (Gradishar 2005) comparó la eficacia y la seguridad de ciclos de 3 semanas de nab-paclitaxel (260 mg/m²) frente al paclitaxel estándar (175 mg/m²) en 454 mujeres con cáncer de mama metastásico, de las cuales 268 recibieron el tratamiento en segunda línea.

La tasa de respuesta fue mayor en las mujeres que recibieron nab-paclitaxel en segunda línea o sucesivas para la enfermedad metastásica, comparado con paclitaxel estándar [27% (IC95% 19 a 34)] frente a 13% [(IC95% 7,5 a 19); p=0,006]. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad también fue mayor en las pacientes que recibieron nab-paclitaxel (21 semanas frente a 16; HR 0,73 (IC95% no descrito); p=0,02), así como la supervivencia global (56 semanas frente a 46; HR 0,73 (IC95% no descrito); p=0,024).

Aunque ambos tratamientos mostraron un perfil de seguridad similar, la neuropatía de grado 3 fue mayor en las mujeres tratadas con nab-paclitaxel (10% frente a 2%; p<0,001). No se observaron casos de neuropatía grado 4, y en el caso de nab-paclitaxel esta neuropatía se resolvía con la interrupción del tratamiento o la disminución de dosis. No se describieron reacciones de hipersensibilidad al tratamiento.

Calidad moderada

Bibliografía

- Amari M, Ishida T, Takeda M, Ohuchi N. Capecitabine monotherapy is efficient and safe in all line settings in patients with metastatic and advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(3):188-93.
- Bhattacharyya GS, Basu S, Agarwal V, *et al.* Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *Eur J Cancer.* 2009;7:18. (Abstr 41LBA, presented data-ECCO 15-ESMO 34 2009).
- Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Mayer EL, Esteva FJ, Ma CX, Liu MC, Storniolo AM, Rimawi MF, Forero-Torres A, Wolff AC, Hobday TJ, Ivanova A, Chiu WK, Ferraro M, Burrows E, Bernard PS, Hoadley KA, Perou CM, Winer EP. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2615-23.
- Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin T, *et al.* Phase III Study of Gemcitabine Plus Docetaxel Compared with Capecitabine Plus Docetaxel for Anthracycline-Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer *JCO.* 2009;27(11):1753-60.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, *et al.* Eribulin monotherapy *versus* treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377:914-23.
- European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Ixempra. Doc. Ref. EMEA/602569/2008. Londres: EMEA.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. 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(31):7794-803.
- Gelmon K, Dent R, Mackey JR, Laing K, McLeod D. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Annals of Oncology.* 2012;23:2223-34.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, *et al.* A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate *versus* capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S6-6.
- Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, *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.
- Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1000-10.
- Sparano J, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, *et al.* Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine *versus* capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane, *JCO.* 2010;28(20):3256-63.
- Thomas E, Gómez H, Li R, Chung H, Fein L, *et al.* Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *JCO.* 2007;25(33):5210-7.
- Toulmonde M, Madranges N, Brouste V, Donamaria C, MacGrogan G, *et al.* Docetaxel rechallenged after a first response in non-resistant metastatic breast cancer: significant activity with manageable toxicity. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):325-32.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

No se dispone de estudios que hayan comparado de manera directa y adecuada el beneficio de las diferentes líneas de quimioterapia. Los estudios en la literatura han comparado diferentes tratamientos con quimioterapia en distintos momentos de la enfermedad y su abordaje.

Ixabepilona

En mujeres con cáncer de mama metastásico el tratamiento de segunda o tercera línea con ixabepilona 40 mg/m² día 1 más capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día los días 1 a 14, en ciclos de 21 días, comparado con capecitabina en monoterapia, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento. Las pacientes tratadas con ixabepilona más capecitabina presentarían una mayor toxicidad medular y no medular de grado 3/4 (Sparano 2010, Thomas 2007). Actualmente el tratamiento no dispone de autorización por parte de la *European Medicines Agency* (EMA), ni la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Calidad alta

Combinación de docetaxel y gemcitabina frente a docetaxel y capecitabina

En mujeres con cáncer de mama metastásico el tratamiento con gemcitabina 1.000 mg/m² y docetaxel 75 mg/m², comparado con capecitabina 1.250 mg/m² cada 12 horas y docetaxel 75 mg/m², no muestra diferencias en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En segunda línea la combinación de gemcitabina y docetaxel sería menos eficaz en términos de respuesta al tratamiento. La frecuencia de efectos adversos hematológicos grado 3/4 es similar entre ambos grupos, con una mayor frecuencia de efectos adversos no hematológicos grado 3/4 en las pacientes tratadas con gemcitabina y docetaxel (Chan 2009).

Calidad moderada

Gemcitabina y vinorelbina

En mujeres con cáncer de mama metastásico la quimioterapia con gemcitabina 1.200 mg/m² y vinorelbina 30 mg/m², comparado con gemcitabina seguido de vinorelbina o vinorelbina en monoterapia como segunda o líneas sucesivas de tratamiento, es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, sin repercusión en la supervivencia global o la respuesta al tratamiento. En ambos grupos la frecuencia de efectos adversos grado 3/4 es similar (Martín 2007).

Calidad moderada

Eribulina

Comparada con capecitabina, eribulina no ha mostrado diferencias en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global. Los efectos adversos son diferentes en función del tratamiento administrado siendo más comunes la neutropenia, alopecia o la leucopenia con eribulina (Kaufman 2012).

Calidad moderada

Eribulina comparada con un tratamiento de quimioterapia estándar a elección del oncólogo como segunda o sucesivas líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica no ha mostrado diferencias en términos de supervivencia libre de progresión. No obstante, ha mostrado una supervivencia global y una tasa de respuesta mayores (Cortes 2011).

Calidad moderada

Capecitabina

Capecitabina ha mostrado una menor supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta comparada con un tratamiento combinado de capecitabina e ixabepilona (Thomas 2007, Sparano 2010).

Calidad alta

Capecitabina ha mostrado una supervivencia libre de progresión y global similar a eribulina. Los efectos adversos más comunes observados al comparar estos dos tratamientos fueron la eritrodisestesia palmoplantar y la diarrea (Kaufman 2012).

Calidad moderada

Nab-paclitaxel

Nab-paclitaxel, en comparación con paclitaxel estándar, ha mostrado mejores resultados en la segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres con cáncer de mama en términos de respuesta global, supervivencia libre de progresión y global, con un perfil de seguridad similar (Gradishar 2005).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La principal limitación para responder a esta pregunta es la ausencia de estudios que hayan comparado el beneficio y los riesgos de tratar a mujeres con cáncer de mama metastásico en diferentes líneas de tratamiento. Los estudios disponibles han comparado diferentes esquemas de quimioterapia en distintas fases del tratamiento de estas pacientes.

Los efectos adversos son frecuentes en las pacientes tratadas con quimioterapia. Sin embargo, ninguno de los autores de los estudios evaluados en este informe destacó particularmente la toxicidad sobre los beneficios del tratamiento.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

El Grupo de Trabajo considera que no se dispone de pruebas suficientes que permitan establecer el número máximo de líneas de quimioterapia. La decisión debe basarse en el beneficio del tratamiento previo, el estado general y la sintomatología de la paciente y de sus preferencias.

✓

El Grupo de Trabajo considera que, teniendo en cuenta que las pacientes en esta etapa de su enfermedad han recibido anteriormente combinaciones de antraciclinas y taxanos, en las líneas sucesivas puede considerarse el uso de capecitabina, eribulina, nab-paclitaxel, la combinación de gemcitabina y vinorelbina o de gemcitabina y docetaxel. En aquellas mujeres que hayan interrumpido el tratamiento con docetaxel por un motivo diferente al de la progresión de la enfermedad, se puede considerar la reintroducción de docetaxel en monoterapia.

✓

21 ¿Hay algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse de un tratamiento de quimioterapia a dosis densas y/o a dosis altas?

En mujeres con cáncer de mama metastásico el tratamiento con quimioterapia a dosis altas se ha utilizado en las pacientes con peor pronóstico o con pocas opciones terapéuticas. Tanto las dosis altas como las dosis densas han sido evaluadas en ensayos clínicos. Por lo que respecta al primer caso se cuenta con dos revisiones sistemáticas (RS). Respecto a las dosis densas hay escasa evidencia disponible.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación se presentan los estudios identificados de acuerdo al tratamiento que evalúan:

Combinación de quimioterapia a dosis altas y autotrasplante con progenitores hematopoyéticos frente a quimioterapia estándar

Dos RS (Berry 2011 y Farquhar 2011) evaluaron la eficacia del tratamiento con quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) frente a la quimioterapia a dosis convencionales en pacientes con cáncer de mama metastásico. Ambas revisiones incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados (866 mujeres) publicados entre 1999 y 2005 (PEGASE 04 1999, ECOG 2000, NCIC 2001, PEGASE 03 2002, IBDIS 2003, BBCRG 2005). Todos los estudios utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia a dosis alta y convencional. En un estudio (PEGASE 03 2002) las pacientes aleatorizadas al grupo control solo recibieron quimioterapia de inducción. Tres ensayos clínicos fueron excluidos del metaanálisis: Madam 2000, debido a que comparaba diferentes esquemas de quimioterapia a dosis altas; Vredenburgh 2006, debido a que no incluía un grupo control con quimioterapia a dosis convencional, y Bezwodda 1995, debido a la falta de veracidad en los resultados.

Todas las pacientes evaluadas tenían entre 20 y 67 años, con un promedio de edad de 46 años. El tiempo de seguimiento en los estudios fue corto, entre 1,4 y 2,4 años. En el estudio ECOG 2000 se observó una proporción significativamente superior de pacientes con metástasis ósea en el grupo control. Por el contrario, en el estudio PEGASE 04 1999, el grupo experimental presentó una proporción significativamente superior de pacientes con metástasis pulmonares. En el estudio PEGASE 03 2002, el grupo control presentó una proporción significativamente menor de pacientes con receptores hormonales positivos.

En la revisión sistemática de Berry 2011 el análisis de supervivencia se realizó en base a datos individuales. Los autores evaluaron las características agrupadas en ambos grupos

identificando una mayor proporción de pacientes con receptores hormonales positivos en el grupo que recibió quimioterapia a dosis altas. Con el objetivo de identificar los grupos de pacientes que más se beneficiarían de una quimioterapia a dosis intensas, se realizó un análisis estratificado de acuerdo a la edad, estado menopáusico, localizaciones de la metástasis, receptores hormonales, número de metástasis, presencia de metástasis óseas o pulmonares. Los resultados de este análisis de subgrupos fueron representados gráficamente mediante curvas de supervivencia que mostraron un potencial beneficio en las menores de 50 años, premenopáusicas, con metástasis en tejidos blandos y con dos o más localizaciones metastásicas, aunque los resultados no fueron significativos.

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (6 ensayos clínicos aleatorizados; 866 mujeres; mediana dosis altas de 11 meses; mediana dosis estándar de 8,3 meses; HR 0,76; IC95% 0,66 a 0,88; $p < 0,001$).

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante parece ser más eficaz en cuanto al número de pacientes libres de progresión a los 5 años de tratamiento (6 ensayos clínicos aleatorizados; 850 mujeres; RR 2,84; IC95% 1,07 a 7,5). Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia con dosis altas y autotrasplante resultaría en 55 pacientes más libres de progresión de la enfermedad de cada 1.000 mujeres a los cinco años de iniciado el tratamiento.

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia (6 ensayos clínicos aleatorizados; 866 mujeres; HR 0,87; IC95% 0,75 a 1,02; $p = 0,08$).

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante parece ser igual de eficaz en cuanto al número de pacientes supervivientes a los 5 años de tratamiento (6 ensayos clínicos aleatorizados; 850 mujeres; RR 1,50; IC95% 0,96 a 2,34). Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia con dosis altas y autotrasplante resultaría en 71 supervivientes más de cada 1.000 mujeres a los cinco años de iniciado el tratamiento.

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante presenta una mayor toxicidad hematológica y no hematológica (5 ensayos clínicos aleatorizados; 740 mujeres; toxicidad dosis altas hasta el 100% de pacientes; toxicidad dosis estándar hasta el 52% de pacientes).

Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante presenta un mayor número de muertes atribuibles al tratamiento (6 ensayos clínicos aleatorizados; 850 mujeres; RR 4,08; IC95% 1,4 a 11,93). Comparado con la quimioterapia a dosis estándar, la quimioterapia con dosis altas y autotrasplante resultaría en 29 muertes atribuibles al tratamiento más de cada 1.000 mujeres.

Quimioterapia a dosis densas frente a dosis estándar: ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluorouracilo

Un ensayo clínico aleatorizado (Del Mastro 2001) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con ciclofosfamida 600 mg/m² y epirubicina 60 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 21 días frente a ciclofosfamida 1.000 mg/m² y epirubicina 80 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en régimen denso (ciclos de 14 días) durante 8 ciclos en cada brazo.

Ambos grupos recibieron tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos. Se incluyeron 151 pacientes entre 33 y 74 años de edad, más del 80% eran postmenopáusicas y el 30% había recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. No se reportaron las características biomoleculares de las neoplasias.

Comparado con ciclofosfamida 600 mg/m² y epirubicina 60 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 21 días, el tratamiento con ciclofosfamida 1.000 mg/m² y epirubicina 80 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 14 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 151 mujeres; mediana dosis densas de 12,8 meses; mediana dosis estándar de 14,3 meses; p=0,69).

Comparado con ciclofosfamida 600 mg/m² y epirubicina 60 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 21 días, el tratamiento con ciclofosfamida 1.000 mg/m² y epirubicina 80 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 14 días parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia (1 estudio; 151 mujeres; mediana dosis densas de 27,2 meses; mediana dosis estándar de 32,7 meses).

Comparado con ciclofosfamida 600 mg/m² y epirubicina 60 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 21 días, el tratamiento con ciclofosfamida 10.000 mg/m² y epirubicina 80 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 14 días parece ser igual de eficaz en términos de respuesta al tratamiento (1 estudio; 151 mujeres; respuesta dosis densas del 51%; IC95% 39 a 62%; respuesta dosis estándar del 49%; IC95% 37 a 60%; p=no descrito). Comparado con los ciclos de 21 días, el tratamiento con ciclofosfamida y epirubicina y 5-fluorouracilo a dosis densas resultaría en 20 respuestas más de cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento.

El tratamiento con dosis densas de ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluorouracilo provocó un mayor porcentaje de efectos adversos graves respecto al comparador a dosis estándar (aunque los autores no aportaron datos sobre la significación estadística). En el apartado de toxicidad no hematológica, las diferencias más significativas se relacionaron con la diarrea, fiebre, infección, astenia, mucositis de grado 3 (13 frente a 3%) o náuseas y vómitos (60 frente a 40%). Las diferencias también fueron muy notables en el porcentaje de mujeres con trombocitopenia (29 frente a 4%) o anemia (19 frente a 2,4%).

Calidad moderada

Bibliografía

- Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in metastatic breast cancer: overview of six randomized trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3224-31.
- Bezwoda WR. High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology.* 1995;13:2483-9.
- Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Carnino F, Guarneri D, *et al.* Accelerated-intensified cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer patients: results of a multicenter, randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest- Mamella Inter Gruppo Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:2213-21.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, Hetrick SE, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation *versus* conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142. DOI: 10.1002/14651858.CD003142.pub2.
- Madan B, Broadwater G, Rubin P, Edwards J, Long G, Chao NC, *et al.* Improved survival with consolidation high dose cyclophosphamide, cisplatin and carmustine (Hd-Cpb) compared with observation in women with metastatic breast cancer (Mbc) and only bone metastases treated with induction adriamycin, 5-Fluorouracil and methotrexate. *ASCO online* at: <http://www.asco.org>. American Society of Clinical Oncologists, 2000.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA**Quimioterapia a dosis altas frente a quimioterapia a dosis estándar****Quimioterapia a dosis altas y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos**

En mujeres con cáncer de mama metastásico, la quimioterapia a dosis altas y autotrasplante parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión y número de pacientes libres de progresión a los 5 años de tratamiento que la quimioterapia a dosis estándar. Por el contrario, la supervivencia y el número de supervivientes a los 5 años parece ser igual en ambos grupos. Las pacientes tratadas con dosis altas presentaron mayor toxicidad (leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, toxicidad digestiva e infecciones/sepsis) y mortalidad atribuible al tratamiento (Berry 2011, Farquhar 2011).

Calidad moderada

Quimioterapia a dosis densas frente a quimioterapia a dosis estándar

Ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluorouracilo

En mujeres con cáncer de mama metastásico, ciclofosfamida 1.000 mg/m² y epirubicina 80 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 14 días, comparado con ciclofosfamida 600 mg/m² y epirubicina 60 mg/m² y 5-fluorouracilo 600 mg/m² en ciclos de 21 días, parece ser igual de eficaz en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global y respuesta al tratamiento. Las pacientes tratadas con dosis densas presentarían una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (Del Maestro 2001).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La evidencia disponible proviene de (RS) y ensayos clínicos aleatorizados con escasa potencia estadística debido a la muestra pequeña de pacientes incluidas. Por otro lado, la mayoría de los estudios presentaron consistencia en los resultados, por lo que, en general, la calidad de la evidencia es moderada.

La toxicidad en las pacientes tratadas con quimioterapia es frecuente. La evidencia indica que la mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 se presentaría en las pacientes tratadas con dosis altas y densas de quimioterapia en comparación con las dosis estándar. La mayor toxicidad identificada en las pacientes tratadas con quimioterapia a dosis altas o densas y el escaso beneficio que se obtendría en comparación con la dosis estándar no permite recomendar este tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico. En general, no se ha identificado un grupo de pacientes que pudiera beneficiarse particularmente del tratamiento con dosis intensas o dosis densas.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico se sugiere no administrar el tratamiento con quimioterapia a dosis altas ni dosis densas, debido a que no se ha observado una mejora en la supervivencia de las pacientes y produce un aumento considerable de la toxicidad.

Débil

22 ¿Hay alguna evidencia para tratar a las pacientes triple negativas con algún tratamiento diferente de los utilizados habitualmente?

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo acostumbran a ser diagnosticadas en estadios más avanzados de su enfermedad y tienen un peor pronóstico en comparación con los otros tipos moleculares (Reis-Filho 2011). Aunque se han empleado diversas estrategias de tratamiento en este grupo específico de pacientes, no existen suficientes pruebas científicas que permitan identificar un tratamiento adecuado para ellas.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación se presentan los estudios identificados de acuerdo el tratamiento que evalúan:

Quimioterapia basada en platinos

Cisplatino/carboplatino con o sin gemcitabina

Una revisión sistemática (Liu 2013) incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de la quimioterapia con sales de platino (cisplatino 25-50 mg/m² o carboplatino AUC=5 o cualquiera de ellos en combinación con gemcitabina 1.000 mg/m²) en pacientes con cáncer de mama. Se incluyeron 717 pacientes, de las cuales el 31% (225) tenían tumores triple negativo y el 62% (442) presentaban un estadio avanzado o metastásico. Para este informe solo se han evaluado los resultados reportados por los estudios en pacientes en estadio avanzado o metastásico (Chan 2010, Koshy 2010, Uhm 2009, Sirohi 2008, Staudacher 2011); más del 50% de estas pacientes (3 estudios) habían recibido tratamiento previo con antraciclina o taxanos.

Una revisión sistemática sin metaanálisis (Gelmon 2012) identificó 43 publicaciones (parciales o totales) de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de la quimioterapia basada en platinos y/o biológicos en pacientes con cáncer de mama triple negativo. En esta revisión se incluyeron 3 publicaciones (Isakoff 2011, Bhattacharyya 2009 y Carey 2008) correspondientes a pacientes con enfermedad metastásica. El ensayo clínico de fase II (Isakoff 2011) evaluó la eficacia del tratamiento con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC=6 en ciclos de 21 días (extensión opcional a 28 días) en 86 pacientes en segunda línea de tratamiento que no habían recibido tratamiento previo con derivados de platino. Los estudios de Bhattacharyya 2009 y

Carey 2008 evaluaron el tratamiento combinado de cisplatino y carboplatino con otros tratamientos de quimioterapia.

Cisplatino, carboplatino o carboplatino y gemcitabina en pacientes con cáncer de mama triple negativo frente a no triple negativo

Comparado con las pacientes no triple negativas, la quimioterapia basada en platinos (cisplatino 25-50 mg/m² o carboplatino AUC=5 en combinación con gemcitabina 1.000 mg/m²) en las pacientes triple negativo parece ser más eficaz en cuanto al número de pacientes libres de progresión al año de iniciado el tratamiento (3 estudios; 334 mujeres; OR 1,42; IC95% 0,69 a 2,92). Comparado con las pacientes no triple negativas, la quimioterapia basada en platino en pacientes triple negativo resultaría en 70 pacientes más libres de progresión al año de iniciado el tratamiento.

Sin embargo, la supervivencia entre las pacientes que son triple negativas y las que no lo son parece ser similar a los dos años de iniciado el tratamiento (2 estudios; 298 mujeres; OR 1,11; IC95% 0,36 a 3,52). Este resultado no significativo también se observa para la tasa de beneficio clínico (3 estudios; 365 mujeres; OR 1,18; IC95% 0,74 a 1,88; p=0,48). Comparado con las pacientes no triple negativas, la quimioterapia basada en platinos en las pacientes triple negativas resultaría en 17 pacientes menos con beneficio clínico. Las pacientes tratadas con quimioterapia basada en platinos presentan como efectos adversos grado 3/4: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, hiponatremia, alopecia, náusea/vómito, diarrea y astenia.

Calidad muy baja

Cisplatino o carboplatino como segunda línea de tratamiento

La mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes que reciben quimioterapia basada en platinos (cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC=6) es de 89 días (1 estudio; 86 mujeres; IC95% no descrito). El beneficio clínico en las pacientes que reciben quimioterapia basada en platinos (cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC=6) es del 34% (1 estudio; 86 mujeres; IC95% 23,6 a 41,4), y la respuesta al tratamiento del 30,2% (1 estudio; 86 mujeres; IC95% 22,1 a 39,4). La frecuencia de efectos adversos grado 3/4 en estas pacientes es de 590 eventos por cada 1.000 pacientes tratadas (1 estudio; 86 mujeres; 51 eventos en 86 pacientes; IC95% no descrito).

Calidad muy baja

Cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato

En la revisión de Gelmon 2012 se identificó el estudio de Bhattacharyya 2009. En este ensayo clínico de fase II con 126 pacientes se evaluó la eficacia de la segunda línea de tratamiento metronómico con cisplatino semanal 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato

2,5 mg/12 horas frente a ciclofosfamida y metotrexato. No se cuenta con los efectos adversos identificados en este estudio, pero los autores reportaron un incremento en la calidad de vida en ambos grupos durante el intervalo libre de progresión de la enfermedad.

Combinación metronómica de cisplatino semanal, ciclofosfamida y metotrexato frente a ciclofosfamida y metotrexato

Comparado con ciclofosfamida y metotrexato, el tratamiento metronómico con cisplatino 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato 2,5 mg/12 horas parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión [1 estudio; 126 mujeres; mediana cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 13 meses (IC95% 9 a 24); mediana ciclofosfamida y metotrexato de 7 meses (IC95% 6 a 14 meses)]. Este tratamiento combinado con cisplatino, ciclofosfamida y metotrexato también se ha mostrado más eficaz en términos de supervivencia (1 estudio; 126 mujeres; mediana cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 16 meses; mediana ciclofosfamida y metotrexato de 12 meses; IC95% no descrito) y respuesta al tratamiento (1 estudio; 126 mujeres; respuesta cisplatino y ciclofosfamida y metotrexato de 62% (IC95% 52,6 a 71,4); respuesta ciclofosfamida y metotrexato de 33 [(IC95% 23,9 a 42,1)]. Con estos resultados, el tratamiento combinado con cisplatino, ciclofosfamida y metotrexato resultaría en 288 respuestas más de cada 1.000 mujeres tratadas, al compararlo con la combinación de ciclofosfamida y metotrexato.

Calidad baja

Carboplatino y anticuerpos monoclonales (cetuximab)

En la revisión de Gelmon 2012 se identificó el estudio de Carey 2008. En este ensayo clínico de fase II con 102 pacientes se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento (en primera, segunda o tercera línea) con carboplatino AUC=2 y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial), seguido de cetuximab 250 mg/m² en ciclos de 21 días frente a cetuximab en monoterapia.

Comparado con cetuximab, el tratamiento con carboplatino AUC=2 y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial), seguido de cetuximab 250 mg/m² semanal parece ser más eficaz en términos de beneficio clínico (1 estudio; 102 mujeres; beneficio clínico carboplatino y cetuximab del 27% (IC95% 17,5 a 36,5); beneficio clínico cetuximab del 10% [(IC95% 3,6 a 16,4)]. Este dato resultaría en 171 pacientes más con beneficio clínico de cada 1.000 tratadas con carboplatino y cetuximab frente a cetuximab solo.

Calidad baja

Por otro lado, el tratamiento combinado muestra una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (erupción cutánea, astenia, neuropatía, reacción a la infusión) (1 estudio; 102 mujeres; toxicidad carboplatino y cetuximab del 21% (IC95% 12,2 a 29,8); toxicidad cetuximab del 10% [(IC95% 3,6 a 16,4)]. El tratamiento combinado resultaría en 114 pacientes más con efectos adversos grado 3/4 de cada 1.000 tratadas con el tratamiento combinado.

Iniparib

Un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de fase II (O'Shaughnessy 2011) comparó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con carboplatino AUC=2 y gemcitabina 1.000 mg/m² los días 1 y 8 con o sin iniparib 5,6 mg/kg los días 1, 4, 8 y 11 en ciclos de 21 días en 123 pacientes triple negativas con cáncer de mama metastásico. También se cuenta con los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico de fase III NCT00938652 (O'Shaughnessy 2011), que contradice los resultados reportados en el ensayo de fase 2 (O'Shaughnessy 2014).

Los resultados de un ensayo clínico fase III (NCT00938652; O'Shaughnessy 2014) no han mostrado un impacto relevante de la adición de iniparib a la combinación de gemcitabina y carboplatino en términos de supervivencia global (519 pacientes; 11,8 (10,6 a 12,9) meses frente a 11,1 (9,2 a 12,1) meses; HR 0,88; IC95% 0,69 a 1,12; p=0,28).

Los resultados de un ensayo fase II mostraron que, comparado con gemcitabina y carboplatino, el tratamiento con iniparib 5,6 mg/kg y gemcitabina 1.000 mg/m² y carboplatino AUC=2 es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión en pacientes triple negativo con cáncer de mama metastásico (1 estudio; 123 mujeres; HR 0,59; IC95% 0,39 a 0,90; p=0,01). La adición de iniparib al tratamiento con gemcitabina y carboplatino también se ha asociado a una mejora de la supervivencia global en pacientes triple negativo con cáncer de mama metastásico (1 estudio; 123 mujeres; HR 0,57; IC95% 0,36 a 0,90; p=0,01), así como el porcentaje de mujeres con beneficio clínico en pacientes triple negativo con cáncer de mama metastásico (1 estudio; 123 mujeres; BC iniparib del 56%; IC95% 46,3 a 65,7; BC control del 34%; IC95% 24,7 a 43,3; p=0,01). Estos resultados se reflejarían en 218 pacientes más con beneficio clínico de cada 1.000 tratadas con la adición de iniparib.

La adición del inhibidor de PARP iniparib a la combinación de gemcitabina y carboplatino también ha mostrado una mayor tasa de respuesta en pacientes triple negativo con cáncer de mama metastásico (1 estudio; 123 mujeres; respuesta iniparib 52%; IC95% 42,2 a 61,8; respuesta control 32%; IC95% 22,9 a 41,1; p=0,02), equivalente a 197 respuestas más de cada 1.000 pacientes tratadas con el inhibidor.

La frecuencia de toxicidad hematológica grado 3/4 en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo es similar entre los dos tratamientos (1 estudio; 123 mujeres; toxicidad iniparib 86%; IC95% 79,2 a 92,8; toxicidad control 81%; IC95% 73,3 a 88,7; p>0,05).

Antiangiogénicos

Bevacizumab

Si bien se ha observado una mejora de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia libre de progresión, los estudios no han mostrado un beneficio en la supervivencia global. Los resultados en pacientes con tumores triple negativo corresponden a análisis de subgrupos de ensayos clínicos.

El ensayo clínico de fase III RIBBON-2 (Brufsky 2011) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con quimioterapia (taxano, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina) y bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia y placebo como segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. Tras la publicación de este ensayo clínico se publicaron los resultados específicos para el grupo de tumores triple negativo (Brufsky 2012).

Los ensayos clínicos ECOG2100 (Miller 2007), AVADO (Miles 2010) y RIBBON-1 (Robert 2011) evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con quimioterapia y bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas frente a solo quimioterapia como primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. El ensayo AVADO también evaluó la dosis de 7,5 mg/kg. En base a estos estudios se cuenta con los resultados de un metaanálisis específico para el grupo de pacientes triple negativas publicado en una revisión de la literatura (André 2012). Se evaluó si la adición de bevacizumab al tratamiento con antraciclinas, taxanos o capecitabina incrementa la eficacia en términos de supervivencia libre de progresión en 621 pacientes.

Bevacizumab combinado con antraciclinas, taxanos o capecitabina como primera línea de tratamiento

La adición de bevacizumab a paclitaxel en primera línea del tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 negativo (ECOG2100) mostró un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión de 5,5 meses, y un incremento significativo en la tasa de respuesta objetiva del 27%.

En el estudio RIBBON-2 la adición de bevacizumab a capecitabina resultó en un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión en comparación con capecitabina sola (8,6 frente a 5,7 meses; HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84; $p < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva también fue mayor en las mujeres que recibieron la combinación de bevacizumab y capecitabina (35 frente a 23%; $p = 0,0097$).

Calidad moderada

Los resultados combinados en un metaanálisis de los datos de las pacientes triple negativo (André 2012) mostraron que comparado con la quimioterapia sola, el tratamiento con antraciclinas, taxanos o capecitabina y la adición de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas fue más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (3 estudios; 621 pacientes; mediana quimioterapia de 5,4 meses; mediana quimioterapia y bevacizumab de 8,1 meses; HR 0,65; IC95% 0,54 a 0,78; $p=0,0001$), aunque las diferencias no fueron significativas en cuanto a la supervivencia global (3 estudios; 621 pacientes; mediana quimioterapia de 17,5 meses; mediana quimioterapia y bevacizumab de 18,9 meses; HR 0,96; IC95% 0,79 a 1,16; $p=0,673$). La tasa de respuesta también fue superior en las pacientes que recibieron bevacizumab (42 frente a 33%; $p<0,0001$).

El tratamiento con bevacizumab resulta en una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (3 estudios; 621 pacientes; toxicidad quimioterapia sola 46% [(IC95% 41,7 a 50,3); quimioterapia y bevacizumab 53% (IC95% 48,7 a 57,3)].

Bevacizumab combinado con taxanos, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina como segunda línea de tratamiento

La adición de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas al tratamiento con taxanos, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina, comparado con la quimioterapia sola, es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 159 pacientes; HR 0,49; IC95% 0,33 a 0,74; $p=0,0006$), y supervivencia global (1 estudio; 159 pacientes; HR 0,62; IC95% 0,39 a 1,007; $p=0,05$). La tasa de respuesta al tratamiento también es superior con la adición de bevacizumab (1 estudio; 159 pacientes; respuesta quimioterapia y placebo del 18%; respuesta quimioterapia y bevacizumab del 41%; $p=0,0078$). La combinación de bevacizumab y quimioterapia resultaría en 230 más respuestas por cada 1.000 pacientes tratadas.

La frecuencia de efectos adversos grado 3/4 es mayor con la combinación de bevacizumab y quimioterapia (1 estudio; 159 pacientes; quimioterapia y bevacizumab y quimioterapia y placebo, respectivamente: neutropenia 18,8 y 14,7%, hipertensión 10,7 y 0,4%, proteinuria 5,4 y 0,4%, tromboembolia 2,7 y 3,1%, neutropenia febril 0,9 y 3,1%).

Sunitinib

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Curigliano 2010) evaluó la eficacia del tratamiento con sunitinib 37,5 mg/día frente a la quimioterapia estándar como segunda línea de tratamiento en 217 pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo. Solo se cuenta con un póster de este estudio comunicado en 2010.

Sunitinib como segunda línea de tratamiento

Comparado con la quimioterapia estándar, el tratamiento con sunitinib 37,5 mg/día parece ser menos eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 217 pacientes; mediana sunitinib 1,7 meses; mediana quimioterapia 2,5 meses; HR 1,16; IC95% 0,87 a 1,55; $p=0,847$), así como de supervivencia global (1 estudio; 217 pacientes; mediana sunitinib 9,4 meses; mediana quimioterapia 10,5 meses; HR 1,22; IC95% 0,89 a 1,68; $p=0,892$) y respuesta al tratamiento (1 estudio; 217 pacientes; respuesta sunitinib 9%; respuesta quimioterapia 12%; $p=0,814$).

Calidad baja

Sorafenib

Se cuenta con los resultados específicos para las 53 pacientes triple negativas (Baselga 2009) derivados del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase II (SOLTI-0701) que evaluó la eficacia del tratamiento combinado con sorafenib 400 mg/12h y capecitabina 1.000 mg/m² los días 1 a 14 en ciclos de 21 días frente a capecitabina y placebo.

Sorafenib como primera o segunda línea de tratamiento

Comparado con capecitabina y placebo, el tratamiento con sorafenib 400 mg/12h y capecitabina 1.000 mg/m² dos veces diarias (los días 1 a 14) en ciclos de 21 días parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 estudio; 53 pacientes; mediana sorafenib y capecitabina de 4,3 meses; mediana capecitabina de 2,5 meses; HR 0,596; IC95% 0,3 a 1,1), si bien la diferencia no llega a la significación estadística. Aunque la adición de sorafenib a capecitabina ha mostrado una mejora en la supervivencia, las diferencias frente a capecitabina sola no son significativas (1 estudio; 53 pacientes; mediana sorafenib y capecitabina de 17,5 meses; mediana capecitabina de 16,1 meses; HR 0,98; IC95% 0,50 a 1,89).

Calidad moderada

Eribulina

La revisión de André 2012 publicó los resultados de eficacia y seguridad de la quimioterapia y/o nuevos agentes para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes triple negativo. En esta revisión se incluyeron los resultados de eficacia del tratamiento con mesilato de eribulina 1,4 mg/m² los días 1 y 8 cada 21 días frente al tratamiento estándar (de elección por el médico responsable) en 144 pacientes triple negativo (Cortes 2011). Para la elaboración de esta ficha no hemos podido acceder a la información correspondiente a las pacientes triple negativo debido a que no está disponible en el artículo original, por lo que incluimos solo los resultados reportados en la revisión de André 2012. En el ensayo fase III de Cortes 2011 las dosis a las que se hace referencia son las de la sal de mesilato de eribulina, mientras que en la ficha técnica autorizada en la UE, la dosis completa de 1,23 mg/m²

y las dosis reducidas de 0,97 mg/m² y 0,62 mg/m² hacen referencia a eribulina, el principio activo, y no al mesilato de eribulina (AEMPS 2012).

Comparado con el tratamiento estándar, las pacientes tratadas con eribulina 1,4 mg/m² parecen presentar una supervivencia mayor, sin llegar a la significación estadística (1 estudio; 144 pacientes; HR 0,71; IC95% 0,46 a 1,10).

Calidad baja

Ixabepilona

Dos ensayos clínicos aleatorizados, no ciegos, de fase III (Sparano 2010, Thomas 2007) evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² día 1 y capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día los días 1 a 14, en ciclos de 21 días frente a capecitabina en monoterapia. Ambos estudios incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas y/o taxanos. Dadas las características similares entre los estudios, se realizó un análisis combinado específico para el grupo de triple negativas incluyéndose 443 pacientes (Rugo 2008). Posterior a este metaanálisis, se publicaron los resultados de Sparano 2010 donde se presentan resultados específicos sobre supervivencia libre de progresión en 256 pacientes triple negativas. Para la elaboración de esta ficha se han utilizado los resultados de Sparano 2010 y Rugo 2008. No obstante, ixabepilona no se encuentra disponible en nuestro entorno.

Comparado con capecitabina en monoterapia, el tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² dosis única y capecitabina 1.000 mg/m² cada 12 horas los días 1 a 14, en ciclos de 21 días, es más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (2 estudios; > 443 pacientes; mediana ixabepilona y capecitabina de 4,2 meses; mediana capecitabina de 1,7 meses; HR 0,63-064; IC95% 0,48 a 0,84). La adición de ixabepilona también mejora la supervivencia, sin llegar a la significación estadística (2 estudios; 443 pacientes; mediana ixabepilona y capecitabina de 10,3 meses; mediana capecitabina de 9 meses; HR 0,87; IC95% 0,71 a 1,07).

El tratamiento combinado con ixabepilona 40 mg/m² dosis única y capecitabina 1.000 mg/m² los días 1 a 14, en ciclos de 21 días, es más eficaz en términos de respuesta al tratamiento que el tratamiento solo con capecitabina [2 estudios; 399 pacientes; respuesta ixabepilona y capecitabina del 31% (26 a 36%); respuesta capecitabina del 15% (11,1 a 18,9%)]. El tratamiento combinado resultaría en 160 respuestas más de cada 1.000 pacientes tratadas. Este beneficio contrasta con una mayor toxicidad grado 3/4 (1 estudio; 256 pacientes; toxicidad hematológica ixabepilona y capecitabina de 4 a 48%; toxicidad hematológica capecitabina de 2 a 6%; toxicidad no hematológica ixabepilona y capecitabina 24% o más; toxicidad no hematológica capecitabina 20% o más).

Calidad moderada

Cetuximab

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (Baselga 2010) evaluó la eficacia del tratamiento combinado con cisplatino 75 mg/m² (dosis única) y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de cetuximab 250 mg/m² semanal en ciclos de 21 días frente a cisplatino como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo. El análisis se realizó en base a 173 pacientes; en total se incluyeron 181 mujeres.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II (O'Shaughnessy) evaluó la eficacia del tratamiento combinado con cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de cetuximab 250 mg/m² e irinotecán 100 mg/m² los días 1 y 8 y carboplatino AUC=2,5 los días 1 y 8 en ciclos de 21 días frente a irinotecán y carboplatino como primera o segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo. Se aleatorizaron 78 pacientes y el análisis de eficacia se realizó en base a 72 pacientes.

Comparado con cisplatino en monoterapia, el tratamiento combinado con cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de 250 mg/m² en ciclos de 21 días y cisplatino 75 mg/m² se ha mostrado más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 173 mujeres; HR 0,67; IC95% 0,47 a 0,97; p=0,03) y tasa de respuesta al tratamiento [1 ensayo clínico aleatorizado; 173 mujeres; respuesta cetuximab y cisplatino del 20% (IC95% 13,4 a 26,6); respuesta cisplatino del 10% (IC95% 5,1 a 14,9)]; sin embargo, la supervivencia entre ambos tratamientos es similar (1 ensayo clínico aleatorizado; 173 mujeres; HR 0,82; IC95% 0,56 a 1,20; p=0,31).

Calidad moderada

Comparado con irinotecán y carboplatino, el tratamiento combinado con cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de 250 mg/m² en ciclos de 21 días e irinotecán 100 mg/m² los días 1 y 8 y carboplatino AUC=2,5 no ha mostrado diferencias en términos de supervivencia libre de progresión (1 ensayo clínico aleatorizado; 72 mujeres; mediana cetuximab e irinotecán y carboplatino del 4,7 meses (IC95% 3,8 a 5,6 meses); mediana irinotecán y carboplatino de 5,1 meses [(IC95% 4,2 a 8,1 meses)]. Tampoco se han observado diferencias en la supervivencia global (1 ensayo clínico aleatorizado; 72 mujeres; mediana cetuximab e irinotecán y carboplatino de 15,5 meses (IC95% 10,4 a 19,2 meses); mediana irinotecán y carboplatino de 12,3 meses (IC95% 9,7 a 22,1 meses), ni en la tasa de respuesta al tratamiento (1 ensayo clínico aleatorizado; 72 mujeres; respuesta cetuximab e irinotecán y carboplatino del 49% (IC95% 36,2 a 61,8); respuesta irinotecán y carboplatino del 30% (IC95% 18,3 a 41,7)).

Calidad baja

Lapatinib

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III (EGF30001) evaluó la eficacia del tratamiento combinado con paclitaxel 175 mg/m² (dosis única) y lapatinib 1.500 mg/día en ciclos de 21 días frente a solo paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. Posterior a la finalización de este estudio se realizó un análisis retrospectivo de las pacientes incluidas y se evaluaron los resultados específicos para las 131 pacientes triple negativas (Finn 2009).

Comparado con paclitaxel en monoterapia, el tratamiento combinado con lapatinib 1.500 mg/día y paclitaxel 175 mg/m² parece ser menos eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, sin que la diferencia entre los tratamientos sea estadísticamente significativa (1 ensayo clínico aleatorizado; 131 mujeres; HR 1,25; IC95% 0,85 a 1,83; p=0,225).

Calidad moderada

Bibliografía

- AEMPS. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Febrero de 2012. Disponible en www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/febrero/docs/informe-mensual_febrero-2012.pdf.
- André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 6):vi 46-51.
- Baselga J, Roche H, Costa F, *et al.* SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2009;69:(Abstr 45, presented data-SABCS 2009).
- Baselga J, Stemmer S, Pego A, *et al.* Cetuximab y cisplatin in estrogen receptor negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple-negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res* 2010;70:(Abstr PD01-01, presented data-SABCS 2010).
- Bhattacharyya GS, Basu S, Agarwal V, *et al.* Single institute phase II study of weekly cisplatinum and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *Eur J Cancer.* 2009;7:18.(Abstr 41LBA, presented data-ECCO 15-ESMO 34 2009).
- Brufsky AM, Hurvitz S, Pérez E, *et al.* RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4286-93.
- Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, *et al.* Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1067-75.

- Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, *et al.* TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:(Abstr 1009, presented data-ASCO Annual Meeting 2008).
- Chan D, Yeo WL, Tiemsim CM, Wong CI, Chuah B, Soo R, *et al.* Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. *Invest New Drugs.* 2010;28:859-65.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, *et al.* Eribulin monotherapy *versus* treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377:914-23.
- Curigliano G, Pivot X, Cortes J, *et al.* A randomized phase II study of sunitinib vs. standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:(Abstr P6-12-02, presented data-SABCS 2010).
- Finn RS, Press MF, Dering J, *et al.* Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3908-15.
- Gelmon K, Dent R, Mackey JR, Laing K, McLeod D. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Annals of Oncology.* 2012;23:2223-34.
- Isakoff SJ, Goss PE, Mayer EL, *et al.* TBCRC009: a multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. *J Clin Oncol.* 2011;29:(Abstr 1025, presented data-ASCO Annual Meeting 2011).
- Koshy N, Quispe D, Shi R, Mansour R and Burton GV: Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients. *Breast.* 2010;19:246-8.
- Liu M, Mo QG, Wei CY, Qin QH, Huang Z, He J. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett.* 2013;5(3):983-91.
- Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, *et al.* Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3239-47.
- Miller K, Wang M, Gralow J, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.
- Rugo HS, Roche H, Thomas E, *et al.* Ixabepilone plus capecitabine vs. capecitabine in patients with triple-negative tumors: a pooled analysis from two large phase III clinical studies. In Proceedings of the 31st CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2008, San Antonio, TX; AACR Philadelphia, PA: Abstr 3057.
- ^aO'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, Yoffe M, Patt D, *et al.* Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(3):205-14.
- ^bO'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso M, *et al.* A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer (TNBC). *JCO.* 2011;29(15s):abstract 1007.
- O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, *et al.* Preliminary results of a randomized phase II study

of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S32(Abstr 308, presented data-SABCS 2007).

- O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, Robert N, Hellerstedt B, Saleh M, Richards P, Specht JM, Yardley DA, Carlson RW, Finn RS, Charpentier E, Garcia-Ribas I, Winer EP. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3840-7.
- Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2009;27:2185-91.
- Reis-Filho J, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011;378:1812-23.
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, *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.
- Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, *et al.* Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:1847-52.
- Sparano J, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, *et al.* Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine *versus* capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO.* 2010;28(20):3256-63.
- Staudacher L, Cottu PH, Diéras V, Vincent-Salomon A, Guilhaume MN, Escalup L, *et al.* Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol.* 2011;22:848-56.
- Thomas E, Gómez H, Li R, Chung H, Fein L, *et al.* Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *JCO.* 2007;25(33):5210-7.
- Uhm JE, Park YH, Yi SY, Cho EY, Choi YL, Lee SJ, *et al.* Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy. *Int J Cancer.* 2009;124:145-62.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Cisplatino, carboplatino y gemcitabina en tumores triple negativo frente a no triple negativo

Las pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo tratadas con quimioterapia basada en platinos (cisplatino 25-50 mg/m² o carboplatino AUC=5 en combinación con gemcitabina 1.000 mg/m²) parecen presentar un beneficio similar a las pacientes no triple negativas en términos de supervivencia y respuesta al tratamiento y podrían presentar un beneficio superior en términos de supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos grado 3/4 más importantes son la neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, hiponatremia, alopecia, náusea/vómito, diarrea y astenia (Liu 2013).

Calidad muy baja

Cisplatino semanal y ciclofosfamida y metotrexato frente a ciclofosfamida y metotrexato

En mujeres con cáncer de mama metastásico triple negativo el tratamiento metronómico combinado con cisplatino 20 mg/m² y ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexato 2,5 mg/12 horas, comparado con ciclofosfamida y metotrexato, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia y respuesta al tratamiento. Se desconoce las frecuencias de efectos adversos, los autores refieren un incremento en la calidad de vida en ambos grupos durante la supervivencia libre de progresión (Bhattacharyya 2009).

Calidad baja

Carboplatino y cetuximab frente a cetuximab

En mujeres con cáncer de mama metastásico triple negativo el tratamiento combinado con carboplatino AUC=2 y cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial), seguido de cetuximab 250 mg/m² semanal, comparado con cetuximab en monoterapia, parece ser más eficaz en términos de beneficio clínico. La frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (erupción cutánea, astenia, neuropatía, reacción a la infusión) sería mayor con el tratamiento combinado (Carey 2008).

Calidad baja

Iniparib

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo politratadas, el tratamiento con iniparib 5,6 mg/kg y gemcitabina 1.000 mg/m² y carboplatino AUC=2, comparado con gemcitabina y carboplatino, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global, beneficio clínico y tasa de respuesta; en ambos grupos la frecuencia de toxicidad hematológica grado 3/4 sería alta (>80%) (O'Shaughnessy 2011). Los resultados del ensayo clínico fase III NCT00938652 no han mostrado un impacto relevante de la adición de iniparib a la combinación de gemcitabina y carboplatino en términos de supervivencia global (O'Shaughnessy 2011).

Calidad baja

Bevacizumab y antraciclinas, taxanos o capecitabina como primera línea de tratamiento

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con antraciclinas, taxanos o capecitabina combinado con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas, comparado con la quimioterapia parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta, pero no en supervivencia global. En ambos grupos la frecuencia de efectos adversos grado 3/4 sería alrededor del 50%, con un mayor porcentaje entre las pacientes tratadas con bevacizumab (André 2012).

Calidad moderada

Bevacizumab y taxanos, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina como segunda línea de tratamiento

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con taxanos, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina combinado con bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas, comparado con la quimioterapia y placebo, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento. Las pacientes tratadas con bevacizumab presentan una mayor frecuencia de efectos adversos grado 3/4 (neutropenia, hipertensión y proteinuria) (Brufsky 2011).

Calidad moderada

Sunitinib como segunda línea de tratamiento

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con sunitinib 37,5 mg/día, comparado con la quimioterapia estándar, parece ser menos eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta. No se conocen los efectos adversos en este grupo de pacientes (Curigliano 2010).

Calidad baja

Sorafenib como primera o segunda línea de tratamiento

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con sorafenib 400 mg/12h y capecitabina 1.000 mg/m² (los días 1 a 14) en ciclos de 21 días, comparado con capecitabina y placebo, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión (Baselga 2009).

Calidad moderada

Ixabepilona

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con ixabepilona 40 mg/m² día 1 y capecitabina 1.000 mg/m² los días 1 a 14, en ciclos de 21 días, comparado con solo capecitabina, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento. Las pacientes tratadas con ixabepilona y capecitabina presentaron una mayor toxicidad hematológica y no hematológica de grado 3/4 (Sparano 2010, Thomas 2007, Rugo 2008). De todos modos, este fármaco no está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Calidad moderada

Cetuximab

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de 250 mg/m² semanal en ciclos de 21 días y cisplatino 75 mg/m², comparado con cisplatino en monoterapia, parece ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta. En ambos grupos la supervivencia global sería similar. No se cuenta con los efectos adversos en este subgrupo (Baselga 2010).

Calidad moderada

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con cetuximab 400 mg/m² (dosis inicial) seguido de 250 mg/m² semanal en ciclos de 21 días e irinotecán 100 mg/m² los días 1 y 8 y carboplatino AUC=2,5, ha mostrado una supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta al tratamiento similares comparado con irinotecán y carboplatino (O'Shaughnessy 2014).

Calidad baja

Lapatinib

En mujeres con cáncer de mama metastásico, triple negativo, el tratamiento con lapatinib 1.500 mg/día y paclitaxel 175 mg/m², comparado con paclitaxel en monoterapia, parece ser menos eficaz en términos de supervivencia libre de progresión. No se dispone de los efectos adversos (Finn 2009).

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La evidencia disponible proviene de ensayos clínicos aleatorizados de fase II/III, no ciegos o con escasa potencia estadística por lo que la mayoría de los resultados son imprecisos y la calidad de la evidencia es baja.

Se debe destacar que no existen suficientes pruebas científicas que permitan identificar un tratamiento adecuado para estas pacientes. Todos los resultados se basan en análisis de subgrupos de las estrategias valoradas en otros ensayos clínicos, que, por tanto, carecen de poder estadístico para dar una respuesta fiable y aplicable al manejo de las pacientes triple negativo.

Teniendo en cuenta este aspecto, el Grupo de Trabajo formuló una recomendación de buena práctica clínica sobre el uso de una serie de combinaciones de quimioterapia ajustadas a la indicación recogida en las respectivas fichas técnicas. No se graduó la recomendación teniendo en cuenta la falta de ensayos clínicos bien diseñados que hayan probado el impacto de este esquema en mujeres con cáncer de mama triple negativo.

Los efectos adversos son frecuentes en las pacientes tratadas con quimioterapia basada en platinos, inhibidores de PARP, antiangiogénicos o nuevos agentes. Sin embargo, ninguno de los autores de los estudios evaluados en este informe destacó particularmente la toxicidad sobre los beneficios del tratamiento. El Grupo de Trabajo optó por restringir el uso de estos fármacos exclusivamente a la participación en un ensayo clínico.

Se ha identificado un estudio de coste-efectividad que evaluó el tratamiento con ixabepilona más capecitabina frente a capecitabina en monoterapia (Reed 2009). Desde la perspectiva del sistema sanitario, los autores realizaron el estudio de coste-utilidad en base a los resultados del ensayo clínico de Thomas 2007. La razón de coste-efectividad incremental fue de \$359,000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). No se han identificado otras evaluaciones económicas.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Ante la falta de evidencia para evaluar el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo se sugiere promover la participación de estas pacientes en ensayos clínicos para avanzar en el conocimiento y mejorar el tratamiento de futuras pacientes.

✓

En pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo se sugiere considerar regímenes de quimioterapia alternativos como los basados en una combinación de paclitaxel semanal y bevacizumab, sales de platino con taxanos o gemcitabina, o bien monoterapia con capecitabina, eribulina, abraxane o vinorelbina, según su aprobación en ficha técnica.

✓

Se sugiere restringir a la participación en un ensayo clínico el uso de los inhibidores de PARP, sunitinib, cetuximab o sorafenib en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo.

Débil

23 ¿Cuál es el tratamiento con quimioterapia más adecuado para las pacientes ancianas o frágiles?

El tratamiento oncológico en pacientes de edades avanzadas plantea retos específicos, dado que en esas pacientes son más prevalentes las comorbilidades, a menudo acompañadas de limitaciones orgánicas o funcionales, circunstancias que pueden aumentar la probabilidad de efectos adversos tóxicos y limitar su supervivencia.

Las pacientes ancianas es más probable que tengan un tumor receptor estrógeno positivo y la mayoría de las que tienen cáncer de mama metastásico se tratan con terapia endocrina. El tratamiento endocrino se usa como tratamiento de elección en pacientes con cánceres hormono-dependientes, por su eficacia y tolerabilidad (Spazzapan 2011). Durante el curso clínico es posible que la enfermedad se haga resistente a los tratamientos endocrinos y que se plantee la opción de la quimioterapia para paliar los síntomas o prolongar la supervivencia. En cualquier caso, el tratamiento en este contexto debe considerarse paliativo, con el objetivo de controlar la enfermedad y su sintomatología, manteniendo y mejorando la calidad de vida.

A pesar de que el número de pacientes ancianas con cáncer de mama supone un porcentaje considerable, y es esperable que vaya en aumento, su representación en ensayos clínicos es muy limitada y son pocos los estudios publicados que se centran en ese grupo de pacientes (Debled 2011; Spano 2011). Por otro lado, es complicado establecer en qué momento se puede considerar que una paciente forma parte de este grupo de interés.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han recopilado estudios para desarrollar esta pregunta clínica a partir de la guía de la SIOG/EUSOMA (Biganzoli 2012), y de tres revisiones de la literatura (Crivellari 2007, Debled 2011, Glück 2013), además de algunos estudios publicados posteriormente (Rousseau 2010, Lichtman 2012, Smorenburg 2014).

Quimioterapia

La guía de la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) y de la *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA) plantea que la quimioterapia está indicada en pacientes ancianas con cáncer de mama metastásico y enfermedad receptor estrógeno negativo o refractaria a tratamiento hormonal, o en los casos de enfermedad de progresión rápida (Biganzoli 2012).

Consideran que la quimioterapia con un solo fármaco es preferible a la combinada, ya que esta última normalmente es más tóxica y con una ventaja limitada en términos de supervivencia. En este contexto, la quimioterapia secuencial permitiría administrar de manera óptima los diferentes fármacos, reduciendo el riesgo de posibles toxicidades y manteniendo la calidad de vida.

En caso de tratar con quimioterapia recomiendan que se haga con agentes con los mejores perfiles de seguridad (tales como taxanos semanales, doxorubicina liposomal pegilada (DLP), capecitabina y vinorelbina) que se han evaluado en pacientes ancianas.

Quimioterapia en monoterapia

Un ensayo de fase II evaluó la seguridad y actividad de una dosis baja de vinorelbina oral en 34 pacientes ancianas (mediana de edad 74 años, rango de 70 a 84 años) con cáncer de mama metastásico. El tratamiento consistió en 70 mg/m² de vinorelbina oral, fraccionada en los días 1, 3 y 5 durante 3 semanas, seguida de una semana de descanso, durante un máximo de 12 ciclos (Addeo 2010).

Las pacientes mostraron una tasa de respuesta global del 38% (IC95% 28 a 48), una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,7 meses (IC95% 6,9 a 9,5) y una supervivencia global de 15,9 meses (13,1 a 15,9)

En otro ensayo clínico de fase II previo se evaluó la tasa de respuesta y la toxicidad de vinorelbina oral en un tratamiento de inducción de 60 mg/m² semanal en las primeras cuatro dosis, que se incrementó hasta los 70 mg/m² en dosis sucesivas si las pacientes no mostraban efectos adversos graves (Baweja 2006). El estudio incluyó a 25 mujeres con una mediana de edad de 73 años (rango de 65 a 84). La tasa de respuesta fue baja (4%), y se estimó una supervivencia global al año del 48% (IC95% 30% a 74,5%) y una mediana de tiempo a la progresión de 4,7 meses (IC95% 2 a 5,5). El 12% de las pacientes experimentaron efectos adversos de grado 2 o 3.

En un ensayo clínico de fase II se evaluó el beneficio de capecitabina en 73 pacientes con edades comprendidas entre los 65 y los 89 años (edad mediana de 73 años) (Bajetta 2005).

Dado que hubo dos muertes (75 y 80 años) por toxicidad de la dosis estándar del tratamiento (1.250 mg/m² dos veces al día los días 1 al 14 en ciclos de 21 días) en las primeras 30 participantes, se redujo la dosis a 1.000 mg/m² en las otras 43 participantes del estudio. La tasa de respuesta fue del 35% (IC95% 21 de 51) Se consiguió estabilizar la enfermedad en 15 pacientes. Tres pacientes más interrumpieron el tratamiento por efectos adversos graves. Los autores consideraron que la dosis baja de capecitabina puede administrarse en las pacientes con una función renal correcta.

El ensayo clínico fase III OMEGA comparó la eficacia y seguridad de capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día los días 1 al 14 cada 3 semanas durante 8 ciclos) frente a doxorubicina liposomal pegilada (45 mg/m² cada 4 semanas durante 6 ciclos) en pacientes mayores de 65 años (el 54% tenían más de 75 años) y frágiles (el 71% de la muestra). El estudio tuvo que suspenderse antes de tiempo tras incluir a 78 de las 154 pacientes previstas por problemas en el reclutamiento y en el abastecimiento de doxorubicina liposomal pegilada (Smorenburg 2014).

Capecitabina y doxorubicina liposomal pegilada no mostraron diferencias significativas en términos de supervivencia libre de progresión (7,7 frente a 5,6 meses; $p=0,11$) o supervivencia global (16,8 frente a 13,8 meses; $p=0,59$). Los efectos adversos graves no pasaron del 15% en ninguno de los dos grupos. Solamente 1 de las 10 pacientes con más de 80 años completó el tratamiento asignado, mientras que 9 pacientes abandonaron el tratamiento por toxicidad intolerable.

Un ensayo clínico fase III comparó la eficacia y seguridad de gemcitabina (1.200 mg/m^2) frente a epirubicina (35 mg/m^2) en los días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días como primera línea de tratamiento en 397 mujeres con cáncer de mama metastásico y una mediana de edad de 68 años (rango de 59 a 91 años) (Feher 2005).

El ensayo mostró una mayor eficacia de epirubicina en términos de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (6,1 frente a 3,4 meses), supervivencia global (19,1 frente a 11,8 meses) o tasa de respuesta (40,3 frente a 16,4%). Los efectos adversos graves más comunes fueron la neutropenia (25 frente a 18%) y la leucopenia (14 frente a 19%). Se registraron tres muertes atribuibles a gemcitabina en pacientes mayores de 70 años, mientras que 10 pacientes del grupo de epirubicina interrumpieron el tratamiento por eventos cardíacos.

Un ensayo clínico de fase II evaluó la actividad y seguridad de una pauta semanal de paclitaxel (80 mg/m^2 durante 3 semanas cada 28 días) en 46 pacientes de más de 70 años con cáncer de mama metastásico o avanzado (estadio IIIA/IIIB en nueve pacientes) (Del Mastro 2005).

La tasa de respuesta fue del 53,7% (IC95% 38,7 a 67,9), aunque hasta el 15% de las pacientes sufrieron toxicidades inaceptables, que resultaron en muerte en dos pacientes.

Por otro lado, se evaluó el subgrupo de pacientes mayores de 65 años de dos ensayos clínicos sobre paclitaxel del Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9342 y 9840) (272 mujeres, el 26% del total) (Lichtman 2012). El ensayo CALGB 9840 evaluó una pauta semanal (80 mg/m^2) frente a la pauta cada 3 semanas (175 mg/m^2), mientras que el estudio CALGB 9342 evaluó las dosis de paclitaxel de 175, 210 y 250 mg/m^2 administradas cada 3 semanas.

La tasa de respuesta en las pacientes de más de 65 años fue del 37% en primera línea (IC95% 33 a 41), y del 24% (IC95% 20 a 29) en segunda línea de tratamiento. La edad de las pacientes no fue un factor pronóstico para la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión (HR 55 a 64 años frente >65 años 1,08; IC95% 0,9 a 1,3) o supervivencia global (HR 1,04; IC95% 0,86 a 1,25). Los efectos adversos graves que aumentaron de manera lineal con la edad fueron la leucopenia ($p=0,0099$), granulocitopenia ($p=0,022$), anorexia ($p=0,028$), la elevación de la bilirrubina ($p=0,0035$) y la neurotoxicidad ($p<0,0001$). Las pacientes de mayor edad en la segunda línea del tratamiento fueron las que mostraron un menor tiempo para el desarrollo de neurotoxicidad.

Se realizó un análisis secundario de los resultados del ensayo que comparó la eficacia y la seguridad de ciclos de 3 semanas de nab-paclitaxel (260 mg/m²) frente al paclitaxel estándar (175 mg/m²) cada 3 semanas en mujeres mayores de 65 años (mediana de 69 años) (Gradishar 2005, Aapro 2011). Nab-paclitaxel mostró una respuesta global (27 frente a 19%) y una supervivencia libre de progresión (5,6 frente a 3,5 meses) mayores que paclitaxel estándar.

Un ensayo clínico fase II evaluó docetaxel en 28 pacientes con una mediana de edad de 72 años (rango de 66 a 84 años), en dosis de 50 a 100 mg/m² cada 3 o 4 semanas como tratamiento de primera o segunda línea para la enfermedad metastásica (Lorenzo 2005). La tasa de respuesta fue del 50% (IC95% 32 a 69), la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 10,7 meses (IC95% 10 a 11,5 meses) y la supervivencia global de 26,6 meses (16,6 a 36,7 meses). Una mujer falleció por una complicación derivada de la neutropenia febril.

En un ensayo clínico fase II para valorar la seguridad y actividad de doxorubicina liposomal pegilada (20 mg/m² cada 2 semanas) se analizaron 32 pacientes de más de 70 años (mediana 78 años) con cáncer localmente avanzado o metastásico, excluyendo a pacientes frágiles, con una tasa de respuesta del 33% y un tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 10,3 meses. Las causas más comunes de interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (40%) o el rechazo a seguir el tratamiento (28%). Se interrumpió el tratamiento por toxicidad en el 9% de las pacientes (Basso 2013).

Otro ensayo clínico fase II evaluó una pauta de 40 mg/m² cada 4 semanas de doxorubicina liposomal pegilada en 60 pacientes con una mediana de 77 años y frágiles, en el que solamente el 48% de las pacientes completaron los seis ciclos planeados. La mayoría de las pacientes interrumpieron el tratamiento por progresión de la enfermedad (18%) o por toxicidad no hematológica (22%). Ocho pacientes fallecieron durante el tratamiento (solo 3 de ellas fueron atribuibles directamente al tratamiento) y 15 tuvieron ingresos hospitalarios no planeados. La supervivencia libre de progresión y global disminuyó con la edad de las pacientes, las dificultades para realizar actividades de la vida diaria, los problemas cardíacos o el hecho de vivir en una residencia (Falandry 2013). Los autores consideraron que este esquema era poco factible fuera de la población seleccionada.

Quimioterapia en combinación

En un ensayo clínico de fase II se evaluó el efecto de un tratamiento combinado de capecitabina y vinorelbina oral sobre el estado funcional (medido a través de las actividades de la vida diaria), la toxicidad, la eficacia y el cumplimiento del tratamiento en pacientes de más de 70 años con cáncer avanzado, de los cuales 36 (45% de los participantes) tenían cáncer de mama (Rousseau 2010).

Calidad baja

Calidad baja

Después de tres ciclos de tratamiento, el 81% de los pacientes tenía un estado funcional estabilizado o mejorado; el 8,6% había respondido al tratamiento (IC95% 3,2 a 17,7) y el 43% había tenido estabilización de su enfermedad. La tasa de supervivencia a un año fue del 54,9%. El cumplimiento con el tratamiento fue bueno (69%) y los efectos adversos de grado 3 y 4 más comunes fueron hematológicos (en el 18% de los pacientes) o gastrointestinales (7%).

Otro ensayo clínico fase II evaluó el tratamiento combinado de capecitabina (en dosis de 1.000 o 1.250 mg/m² diarios entre los días 1 a 14 cada 3 semanas) y vinorelbina (vía intravenosa en dosis de 20 mg/m² en los días 1 y 8 del ciclo) en 70 pacientes con una mediana de edad de 75 años (rango de 64 a 85) y analizaron los resultados dependiendo de si había o no metástasis óseas (Hess 2007).

La tasa de respuesta global fue mayor en las mujeres sin metástasis óseas (57% frente a 43%) y tuvieron un mayor tiempo hasta la progresión [7 meses (IC95% 41 a 8,3)] frente a 4,3 meses [IC95% 3,5 a 6] que las mujeres con metástasis en esta localización.

El tratamiento combinado de gemcitabina y vinorelbina había mostrado anteriormente una tasa de respuesta global del 53% en un ensayo de fase II en 34 mujeres con cáncer de mama metastásico y una mediana de edad de 69 años (rango de 65 a 87 años) en las que se observó neutropenia de grado 3/4 en el 20% de los casos (Dinota 2005).

Por otro lado, en un estudio más pequeño, 12 pacientes con un rango de edad entre los 70 y 82 años, mostraron una tasa de respuesta mucho menor (11%) con una supervivencia libre de progresión de 3 meses, y una supervivencia global de 8,2 meses (Basso 2007).

Otro ensayo clínico de fase II evaluó la combinación de vinorelbina y doxorubicina liposomal pegilada en 34 pacientes con cáncer de mama metastásico con una mediana de edad de 71 años (rango 65 a 82 años). Se administró doxorubicina liposomal pegilada en dosis de 40 mg/m² y vinorelbina en una dosis intravenosa de 25 mg/m² en el día 1 y otra dosis oral de 60 mg/m² en el día 15 de cada ciclo de 4 semanas (Addeo 2008). La tasa de respuesta objetiva fue del 50%, mientras que el tiempo hasta la progresión fue de 8 meses (IC95% 6,7 a 8) y la supervivencia global de 13 meses (IC95% 11,8 a 14,3).

Bibliografía

- Aapro M, Tjulandín S, Bhar P, Gradishar W. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast*. 2011;20(5):468-74.
- Addeo R, Faiola V, Guarraresi R, Montella L, Vincenzi B, Capasso E, Cennamo G, Rotundo MS, Tagliafferri P, Caraglia M, Del Prete S. Liposomal pegylated doxorubicin plus vinorelbine combination as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in elderly women $> = 65$ years of age. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):285-92.
- Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, Montella L, Faiola V, Abbruzzese A, Capasso E, Leo L, Botti G, Caraglia M, Del Prete S. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):301-6.
- Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L, Catena L, Ricotta R, Longarini R, Zilembo N, Buzzoni R. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol*. 2005 1;23(10):2155-61.
- Basso U, Fratino L, Brunello A, Lumachi F, De Salvo GL, Lonardi S, Ghiotto C, Koussis H, Pasetto LM, Monfardini S. Which benefit from adding gemcitabine to vinorelbine in elderly ($> or = 70$ years) women with metastatic breast cancer? Early interruption of a phase II study. *Ann Oncol*. 2007;18(1):58-63.
- Basso U, Roma A, Brunello A, Falci C, Fiduccia P, Banzato A, Bononi A, Gusella M, Vamvakas L, Zagonel V, Monfardini S. Bi-weekly liposomal doxorubicin for advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years). *J Geriatr Oncol*. 2013;4(4):340-5.
- Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, Mailliard JA, Bernath A, Rowland KM, Alberts SR, Kaur JS, Pérez EA; NCCTG. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients $> = 65$ years of age: an NCCTG study. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):623-9.
- Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):148-60.
- Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, Manzione L, Zagonel V, Fratino L, Marengo D, Venturini M, Maggi E, Bighin C, Catzeddu T, Venturino A, Rosso R; Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol*. 2005;16(2):253-8.
- Debled M, Bellera C, Donamaria C, Soubeyran P. Chemotherapy treatment for older women with metastatic breast cancer: what is the evidence? *Cancer Treat Rev*. 2011;37(8):590-8.
- Dinota A, Bilancia D, Romano R, Manzione L. Biweekly administration of gemcitabine and vinorelbine as first line therapy in elderly advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(1):1-3.
- Falandry C, Brain E, Bonnefoy M, Mefti F, Jovenin N, Rigal O, Guillem O, El Kouri C, Uwer L, Abadie-Lacourtoisie S, Cretin J, Jacquín JP, Paraíso D, Freyer G. Impact of geriatric risk factors on pegylated liposomal doxorubicin tolerance and efficacy in elderly metastatic breast cancer patients: final results of the DOGMES multicentre GINECO trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2806-14.

- Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval DC, Ermisch S, Roychowdhury D, Miller MA, Von Minckwitz G. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol.* 2005;16(6):899-908.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. 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(31):7794-803.
- Gelman RS, Taylor SG 4th. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol.* 1984 Dec; 2(12):1404-13.
- Hess D, Koberle D, Thurlimann B, Pagani O, Schonenberger A, Mattmann S, Rochlitz C, Rauch D, Schuller JC, Ballabeni P, Ribi K; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Capecitabine and vinorelbine as first-line treatment in elderly patients (> or =65 years) with metastatic breast cancer. A phase II trial (SAKK 25/99). *Oncology.* 2007;73(3-4):228-37.
- Lichtman SM, Hurria A, Cirrincione CT, Seidman AD, Winer E, Hudis C, Cohen HJ, Muss HB; Cancer and Leukemia Group B. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: combined analysis of CALGB 9342 and 9840. *Ann Oncol.* 2012;23(3):632-8.
- Lorenzo I, Constenla M, Palacios P, García-Arroyo FR, Fernández I, Campos B, Salgado L, Carrete N. Docetaxel as single-agent treatment in elderly patients with advanced breast cancer. *Clin Drug Investig.* 2005;25(4):249-56.
- Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, Thomssen C, Passos-Coelho JL, Benedetti G, Ciruelos E, Von Moos R, Chang HT, Duenne AA, Miles DW. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer.* 2011 Nov;47(16):2387-95.
- Rousseau F, Retornaz F, Joly F, Esterni B, Abadie-Lacourtoisie S, Fargeot P, Luporsi E, Servent V, Laguerre B, Brain E, Geneve J; Programme d'Action Concertée GERIatrie onCOlogie (PAC GERICO). Impact of an all-oral capecitabine and vinorelbine combination regimen on functional status of elderly patients with advanced solid tumours: A multicentre pilot study of the French geriatric oncology group (GERICO). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(1):71-8.
- Smorenburg CH, De Groot SM, Van Leeuwen-Stok AE, Hamaker ME, Wymenga AN, De Graaf H, De Jongh FE, Braun JJ, Los M, Maartense E, Van Tinteren H, Nortier JW, Seynaeve C. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Research Group BOOG. *Ann Oncol.* 2014;25(3):599-605.
- Spano JP, Falandry C, Chaibi P, Freyer G. Current targeted therapies in breast cancer: clinical applications in the elderly woman. *Oncologist.* 2011;16(8):1144-53.
- Spazzapan S, Crivellari D, Bedard P, Lombardi D, Miolo G, Scalone S, Veronesi A. Therapeutic management of breast cancer in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Apr;12(6):945-60.
- Taylor SG 4th, Gelman RS, Falkson G, Cummings FJ. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med.* 1986 Apr;104(4):455-61.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Quimioterapia

Las recomendaciones disponibles indican la quimioterapia en pacientes ancianas con cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo o refractario a tratamiento hormonal, o en los casos de enfermedad de progresión rápida. La elección del tratamiento debe guiarse eligiendo los agentes con un mejor perfil de seguridad, escogiendo esquemas secuenciales que no supongan una toxicidad excesiva para las pacientes (Biganzoli 2012).

Calidad Baja

La literatura científica en este ámbito se limita a multitud de ensayos clínicos de fase II no controlados, hecho que puede dificultar la elección de un determinado tratamiento.

Quimioterapia en monoterapia

Capecitabina y doxorubicina liposomal pegilada no han mostrado diferencias significativas en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global, con efectos adversos en el 15% de pacientes y una pobre adherencia al tratamiento en las mujeres más ancianas (Smorenburg 2014).

Calidad baja

Epirubicina ha mostrado mejores resultados que gemcitabina en términos de tiempo hasta la progresión de la enfermedad, supervivencia global, o tasa de respuesta. La neutropenia es el efecto adverso grave más observado en ambos tratamientos, con un porcentaje de pacientes limitado que interrumpe el tratamiento por eventos cardíacos (Feher 2005).

Calidad baja

Varios ensayos clínicos de fase II han mostrado resultados muy heterogéneos con vinorelbina oral (Baweja 2006, Addeo 2010), capecitabina (Bajetta 2005), doxorubicina liposomal pegilada (Basso 2013, Falandry 2013), docetaxel (Lorenzo 2005) y paclitaxel (Del Mastro 2005). En este último tratamiento, la edad no tiene influencia en la eficacia, aunque sí los efectos adversos, que aumentan con la misma (Lichtman 2012).

Calidad baja

Quimioterapia en combinación

La actividad de las combinaciones de quimioterapia en pacientes ancianas con cáncer de mama metastásico solamente se han evaluado en ensayos clínicos de fase II no controlados, con resultados heterogéneos. Los estudios disponibles han evaluado la combinación de vinorelbina con capecitabina (Hess 2007, Rousseau 2010), gemcitabina (Dinota 2005, Basso 2007) o doxorubicina liposomal pegilada (Addeo 2008).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

No se dispone de información fiable sobre la eficacia de los procedimientos disponibles para el tratamiento de pacientes ancianas con cáncer de mama metastásico. Las pruebas de la literatura provienen de un número limitado de ensayos clínicos aleatorizados, análisis de subgrupos o ensayos fase II no aleatorizados. Se ha clasificado la calidad de la evidencia como baja.

En este contexto, la elección del tratamiento debe guiarse eligiendo los agentes con un mejor perfil de seguridad, haciendo un seguimiento estricto de su toxicidad.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere el tratamiento hormonal como primera opción en pacientes ancianas con cáncer de mama metastásico.

Débil

Se sugiere valorar el tratamiento con monoquimioterapia en las pacientes ancianas con cáncer de mama metastásico que sean receptores hormonales negativos, refractarias a tratamiento hormonal o en los casos de enfermedad con progresión rápida.

Débil

El Grupo de Trabajo hace notar la necesidad de desarrollar ensayos clínicos bien diseñados dirigidos a probar tratamientos específicamente en este grupo de pacientes.

✓

3.1. Tratamiento sistémico

3.1.3. Tratamiento de pacientes HER2 positivas

24 ¿Cuál es la terapia óptima de las pacientes HER2 positivas en la primera línea de tratamiento?

El HER2 (*human epidermal grow factor receptor 2*, ERBB2) es un oncogén que tiene efectos biológicos variados, interviniendo en la proliferación de las células tumorales, en la evasión de la apoptosis, en la inducción de la angiogénesis y en la diseminación metastásica. La amplificación y sobreexpresión del HER2 se ha observado en torno al 20% de pacientes con cáncer de mama y es clínicamente importante porque confiere al tumor un comportamiento biológico agresivo.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Tratamiento de primera línea

Trastuzumab y quimioterapia

Un ensayo clínico aleatorizó a 469 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo a recibir un tratamiento con quimioterapia sola o quimioterapia más trastuzumab. Las mujeres que no habían recibido tratamiento adyuvante con antraciclinas fueron tratadas con una combinación de doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida (143 mujeres y 138 mujeres) con la adición o no de trastuzumab. Las mujeres que habían recibido antraciclinas recibieron paclitaxel en monoterapia (96 mujeres) o la combinación con trastuzumab (92 mujeres) (Slamon 2001).

La adición de trastuzumab a la quimioterapia resultó en un mayor tiempo hasta la progresión (mediana de 7,4 frente a 4,6 meses; $p < 0,001$), una mayor tasa de respuesta (50 frente a 32%, $p < 0,001$), una mayor duración de la respuesta (mediana de 9,1 frente a 6,1 meses; $p < 0,001$), una menor tasa de mortalidad a 1 año (22 frente a 33%, $p = 0,008$), y una mayor supervivencia global (mediana de 25,1 frente a 20,3 meses; $p = 0,01$). El principal efecto adverso fue la disfunción cardíaca (clases III o IV de la escala funcional NYHA), que ocurrió en el 27% de las mujeres que recibieron antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab, el 8% de las que solo recibieron antraciclinas y ciclofosfamida, el 13% de las que recibieron paclitaxel y trastuzumab y el 1% de las que solo recibieron paclitaxel.

Calidad alta

Un ensayo clínico fase II aleatorizado posterior comparó una combinación de trastuzumab y docetaxel frente a docetaxel en monoterapia en 186 pacientes que podían haber recibido o no un tratamiento adyuvante previo con antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) (Marty 2005). Las mujeres que recibieron docetaxel y trastuzumab mostraron una mayor tasa de respuesta (61 frente a 34%; $p=0,002$), una mayor supervivencia (mediana de 31,2 frente a 22,7 meses; $p=0,03$), un mayor tiempo hasta la progresión (mediana de 11,7 frente a 6,1 meses; $p=0,0001$), un mayor tiempo hasta el fallo del tratamiento (mediana de 9,8 frente a 5,3 meses; $p=0,01$) y una mayor duración de la respuesta (mediana de 11,1 frente a 5,7 meses; $p=0,009$). Las mujeres que recibieron la combinación de trastuzumab y docetaxel mostraron una mayor tasa de neutropenia de grado 3 y 4 (33 frente a 22%) y de neutropenia febril (23 frente a 17%).

Posteriormente, un ensayo clínico fase III comparó la adición de carboplatino a la combinación de trastuzumab y paclitaxel (Robert 2006). El estudio aleatorizó a 196 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo a recibir 6 ciclos de trastuzumab y paclitaxel cada 3 semanas o a recibir 6 ciclos de trastuzumab, paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas, ambos seguidos de trastuzumab en monoterapia. El grupo de mujeres que recibió la combinación de trastuzumab, paclitaxel y carboplatino mostró una mayor tasa de respuesta (52 frente a 36%; $p=0,04$), y un mayor tiempo hasta la progresión (mediana de 10,7 frente a 7,1 meses; HR 0,66; IC95% 0,59 a 0,73; $p=0,03$). Los tratamientos fueron bien tolerados, pero las mujeres que recibieron la combinación con carboplatino mostraron una mayor tasa de neutropenia grado 4 (36 frente a 12%).

Un ensayo clínico fase III evaluó la eficacia de la adición de capecitabina a la combinación de trastuzumab y docetaxel en 222 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (Wardley 2010). La tasa de respuesta fue elevada en ambos tratamientos sin que existieran diferencias significativas entre los grupos (70,5% en el grupo de capecitabina frente a 72,7% en el control; $p=0,7$). Entre los desenlaces de interés secundarios la combinación de capecitabina mostró una mayor supervivencia libre de progresión (17,9 frente a 12,8 meses; HR 0,72; IC95% 0,53 a 0,99; $p=0,04$), pero la diferencia de supervivencia a dos años no fue significativa (75 frente a 66%).

Finalmente, otro ensayo fase III reciente ha comparado la adición de carboplatino a la combinación de trastuzumab y docetaxel (Valero 2011). En este ensayo se aleatorizaron 263 mujeres a recibir ciclos cada 3 semanas de trastuzumab y docetaxel o trastuzumab, docetaxel y carboplatino. El tratamiento con trastuzumab se mantuvo tras la finalización de los ciclos de quimioterapia hasta la progresión de la enfermedad. La adición de carboplatino a docetaxel y trastuzumab no mostró diferencias frente a docetaxel y trastuzumab solos en el tiempo hasta la progresión (mediana de 11,1 frente a 10,4 meses; HR 0,91; IC95% 0,64 a 1,2; $p=0,57$), la tasa de respuesta (72% en ambos grupos) o la supervivencia global (mediana de 37,1 frente a 37,4 meses; $p=0,99$).

En cuanto a los efectos adversos grado 3/4, el grupo que recibió trastuzumab, docetaxel y carboplatino mostró una mayor tasa de trombocitopenia (15 frente a 2%), anemia (11 frente a 5%), astenia (12 frente a 5%) y diarrea (10 frente a 2%), mientras que las mujeres que recibieron trastuzumab y docetaxel mostraron una mayor tasa de complicaciones relacionadas con la neutropenia (29 frente a 23%), neuropatía sensorial (3 frente a 0,8%) y edema periférico (3,8 frente a 1,5%).

Calidad alta

Lapatinib combinado con quimioterapia frente a quimioterapia sola

Un ensayo clínico reciente ha evaluado si la adición de lapatinib a paclitaxel ofrece algún beneficio en términos de supervivencia global en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (Guan 2013). El estudio mostró una mayor supervivencia global en las mujeres que recibieron lapatinib y paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia (27,8 frente a 20,5 meses; HR 0,74; IC95% 0,58 a 0,94; $p=0,01$), una mayor supervivencia libre de progresión (9,7 frente a 6,5 meses; HR 0,52; IC95% 0,42 a 0,64; $p<0,001$) y una mayor tasa de respuesta global (69 frente a 50%; $p<0,001$). La terapia combinada mostró una mayor tasa de neutropenia y diarrea de grados 3 y 4 y una cardiotoxicidad moderada y reversible.

Calidad baja

Actualmente el ensayo clínico MA31/EGF108919 (NCT00667251) está comparando el tratamiento con trastuzumab o lapatinib combinados con quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

T-DM1

Un ensayo aleatorizado de fase II ha comparado T-DM1 frente a la combinación de trastuzumab y docetaxel en 137 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (Hurvitz 2013). La mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en las mujeres tratadas con T-DM1 (14,2 frente a 9,2 meses; HR 0,59; IC95% 0,36 a 0,97; $p=0,035$), y T-DM1 también mostró una tasa de respuesta global mayor (64,2 frente a 58%). Los efectos adversos de grado 3 o superior fueron menores en las pacientes tratadas con T-DM1 (46,4 frente a 90,9%), y resultaron en un porcentaje menor de pacientes que abandonaron el estudio en 0,2 frente a 41%).

Calidad baja

Lapatinib o trastuzumab combinados con inhibidores de la aromatasa

Una revisión sistemática (Fleeman 2011) y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (NICE 2012) evaluaron la efectividad y seguridad del tratamiento con lapatinib o trastuzumab combinados con un inhibidor de la aromatasa como primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico hormono-sensibles y con sobreexpresión de HER2. Ambos documentos localizaron tres ensayos clínicos. El primero evaluaba lapatinib combinado con letrozol (EGF30008), y el segundo, trastuzumab combinado con anastrozol (TANDEM). Debido a las diferencias en los criterios de exclusión se consideró inapropiado realizar comparaciones entre los tratamientos de los distintos estudios o realizar metaanálisis. El tercer estudio (eLECTRA), que se diseñó para comparar letrozol combinado con trastuzumab frente a letrozol en monoterapia, consiguió reclutar 92 pacientes de los 370 planeados y se dio por terminado prematuramente (Huober 2009).

Lapatinib combinado con letrozol frente a letrozol solo

El estudio EGF30008 comparaba lapatinib combinado con letrozol frente a letrozol solo, en 1286 pacientes con cáncer de mama hormono-dependiente de las que solo 219 de los 1286 eran HER2 positivo (Johnston 2009; Schwarzbberg 2010), que se describen a continuación.

El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global o la calidad de vida, y sí en relación a la supervivencia libre de progresión y la respuesta tumoral, a favor del tratamiento combinado, produciendo más efectos adversos que el tratamiento con letrozol solo.

Se observaron los siguientes resultados: i) supervivencia global: mediana 33,3 frente a 32,3 meses (RR de muerte 0,74; IC95% 0,49 a 1,12; $p=0,113$); ii) supervivencia libre de progresión: mediana 8,2 y 3 meses (RR de progresión 0,71; IC95% 0,53 a 0,96; $p=0,019$); iii) tasa de respuesta: 28% y 15% (OR 0,4; IC95% 0,2 a 0,9; $p=0,021$). Una análisis de regresión ajustando los resultados de la supervivencia libre de progresión por varios factores pronósticos basales mostró resultados similares (RR 0,65; IC95% 0,47 a 0,89; $p=0,008$).

El análisis de los datos de calidad de vida relacionada con la salud, evaluada con el cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B), mostró que las puntuaciones se mantenían constantes en el tiempo y sin diferencias significativas entre los dos grupos.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada, aunque los efectos adversos graves fueron raros en ambos tratamientos. La incidencia de diarrea, reacción alérgica cutánea y náuseas fue mayor en el grupo de terapia combinada (64, 45 y 31%, respectivamente) que en el de letrozol en monoterapia (20, 13 y 21%; $p<0,05$).

Trastuzumab combinado con anastrozol o letrozol frente a anastrozol o letrozol solo

El estudio TAnDEM incluyó 207 pacientes postmenopáusicas HER2 positivas con estado funcional ECOG de 0 o 1. En el estudio se aleatorizó a las mujeres a una dosis de 1 mg diario de anastrozol solo o en combinación con trastuzumab (4 mg/kg el primer día del ciclo, y posteriormente 2 mg/kg cada semana).

El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global, pero mostró una ventaja significativa a favor del tratamiento combinado en relación a la supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos también fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado (Kaufman 2009).

Los resultados para estos desenlaces de interés en el estudio TAnDEM fueron los siguientes: i) supervivencia global: mediana 34,1 frente a 28,6 meses (RR de muerte 0,85; IC95% no descrito; $p=0,45$), ii) supervivencia libre de progresión: mediana 5,8 frente a 2,9 meses (RR de progresión 0,55; IC95% 0,41 a 0,74; $p<0,001$). En cuanto a los efectos adversos, fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada (87 frente a 65%), incluyendo los efectos adversos graves (23 frente a 6%). Los efectos adversos más frecuentes fueron astenia, diarrea y vómitos (21, 20 y 21% para la terapia combinada frente a 10, 8 y 5% para anastrozol solo).

El estudio eLEcTRa mostró que el tratamiento combinado de letrozol y trastuzumab repercutía en un mayor tiempo hasta la progresión que letrozol solo (14,1 frente a 3,3 meses (HR 0,67; IC95% 0,52 a 0,96; $p=0,03$), y una mayor tasa de beneficio clínico (65 frente a 39%; OR 2,99; IC95% 1,01 a 8,84; $p=0,06$) (Huober 2011).

Un metaanálisis (Harris 2011) que analizaba la eficacia y seguridad de añadir una terapia diana anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib) al tratamiento estándar con hormono o quimioterapia, incluyó 8 estudios con un total de 1.848 pacientes, y mostró ventajas al añadir una terapia anti HER2 en relación a la supervivencia global, tiempo hasta la progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y tasa global de respuesta tumoral.

No obstante, los distintos estudios eran heterogéneos, no incluían pacientes clínicamente similares y los tratamientos comparados eran también diversos, por lo que no parece justificado realizar metaanálisis de esos estudios.

Bloqueo dual en primera línea

El tratamiento habitual en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo ha sido el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que ha demostrado eficacia clínica en las pacientes, pero se ha visto que una proporción significativa de los cánceres tratados con trastuzumab progresan, por lo que se han desarrollado las siguientes estrategias de bloqueo dual del HER2 por medio del uso combinado de dos productos:

- El uso de un anticuerpo monoclonal junto a una pequeña molécula inhibidora de la tirosina kinasa.
- El uso de distintos anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes epitopos del receptor del HER2 o anticuerpos biespecíficos.
- Anticuerpo monoclonal junto a un fármaco anticuerpo-conjugado (*antibody drug conjugate*).

Una revisión de la literatura (Zardavas 2012) sobre el bloqueo dual anti-HER2 en pacientes con enfermedad metastásica identificó un ensayo de fase III que evaluaba, en la primera línea de tratamiento, el beneficio del bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab (Baselga 2012). No se han identificado ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia del bloqueo dual con lapatinib y trastuzumab en la primera línea de tratamiento.

En la actualidad, tres estudios en marcha están comparando una combinación de T-DM1 con pertuzumab frente a T-DM1 solo o a trastuzumab combinado con un taxano (ensayo MARIANNE; NCT01120184), una combinación de pertuzumab con trastuzumab y quimioterapia (ensayo PERUSE; NCT01572038) y una combinación de trastuzumab, paclitaxel y lapatinib frente a trastuzumab y paclitaxel (ICORG 11-10; NCT01526369).

El ensayo clínico aleatorizado CLEOPATRA, con 808 pacientes con enfermedad metastásica HER2 positivo, comparó una combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (grupo pertuzumab) frente a placebo, trastuzumab y docetaxel (grupo control) (Baselga 2012). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,5 meses para el grupo pertuzumab y de 12,4 para el grupo control (HR de progresión o muerte 0,62; IC95% 0,51 a 0,75; $p < 0,001$).

Recientemente los resultados de supervivencia global han mostrado superioridad del bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab frente al control (56,7 frente a 40,8 meses; HR 0,68; IC95% 0,56 a 0,84; $p = 0,0002$) (Swain 2013, Swain 2014).

El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, sin aumento de alteraciones cardíacas. En el grupo de pertuzumab fueron más altas las tasas de neutropenia febril y de diarreas de grado 3 o superiores.

Bibliografía

- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-19.
- Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar R, Moonan M, *et al.* Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.*2011;15(42).
- Guan Z, Xu B, De Silvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gómez H. Randomized trial of lapatinib *versus* placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1947-53.
- Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011 Jun;22(6):1308-17.
- Huober J, Fasching P, Paepke S, Kubista E, Barsoum M, Wallwiener D, *et al.* Letrozole in combination with trastuzumab is superior to letrozole monotherapy as first line treatment in patients with hormone-receptor-positive, HER2-positive metastatic breast cancer (MBC)-results of the eLEcTRA Trial. *Cancer Res.* 2009;69:4094.
- Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Pérez EA. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine *versus* trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1157-63.
- Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, *et al.* Lapatinib combined with letrozole *versus* letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5538-46.
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyerislova A, Révil C, Jones A. Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- NICE technology appraisal guidance 257. Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormonereceptor- positive breast cancer that overexpresses HER2. 2012.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, Raju R, Valentine E, Sayre R, Cobleigh M, Albain K, McCullough C, Fuchs L, Slamon D. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2786-92.

- Schwarzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston SRD. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010;15:122-9.
- 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 HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-71.
- Swain S, Kim S, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. 350O_PR - Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *ESMO 2014*, 28.09.2014.
- Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, Von Minckwitz G, Roche H, Martin M, Crown J, Mackey JR, Fumoleau P, Rolski J, Mrsic-Krmpotic Z, Jagiello-Gruszfeld A, Riva A, Buyse M, Taupin H, Sauter G, Press MF, Slamon DJ. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):149-56. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6450.
- Wardley AM, Pivot X, Morales-Vásquez F, Zetina LM, De Fátima Dias Gaui M, Reyes DO, Jassem J, Barton C, Button P, Hersberger V, Torres AA. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):976-83.
- Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, De Azambuja E. Dual human epidermal growth factor receptor 2 blockade: another step forward in treating patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(6):612-22.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tratamiento de primera línea

Trastuzumab combinado con quimioterapia frente a quimioterapia sola

La adición de trastuzumab a quimioterapia (ciclofosfamida y antraciclinas, paclitaxel o docetaxel) frente a quimioterapia sola se ha asociado a un mayor tiempo hasta la progresión, una mayor tasa de respuesta, una mayor duración de la respuesta, una menor tasa de mortalidad a 1 año y una mayor supervivencia global (Slamon 2001, Marty 2005)

Calidad alta

Los estudios que han evaluado la adición de carboplatino a la combinación de quimioterapia y trastuzumab han mostrado resultados contradictorios. Mientras que un ensayo que evaluó la adición de carboplatino a la combinación de trastuzumab y paclitaxel mostró una mayor tasa de respuesta y un mayor tiempo hasta la progresión (Robert 2008), en otro ensayo clínico la adición de carboplatino a trastuzumab y docetaxel no ha mostrado diferencias frente a trastuzumab y docetaxel solo (Valero 2011).

Calidad moderada

La adición de capecitabina a la combinación de trastuzumab y docetaxel no ha mostrado diferencias significativas frente a trastuzumab y docetaxel en términos de tasa de respuesta, aunque la supervivencia libre de progresión fue mayor con el tratamiento combinado (Wardley 2010).

Calidad moderada

Lapatinib combinado con quimioterapia frente a quimioterapia sola

La adición de lapatinib a paclitaxel ha mostrado una mayor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y mejor tasa de respuesta al tratamiento que paclitaxel en monoterapia. El tratamiento combinado mostró mayores efectos adversos (Guan 2013).

Calidad baja

T-DM1

T-DM1 ha mostrado mejores resultados que trastuzumab y docetaxel en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta, con un perfil de seguridad apreciablemente más favorable (Hurvitz 2013).

Calidad baja

Lapatinib o trastuzumab combinados con inhibidores de la aromatasa

Lapatinib y letrozol frente a letrozol solo

Un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo en pacientes con cáncer metastásico HER2 positivo no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global o la calidad de vida entre ambos tratamientos. En cambio, mostró resultados favorables al tratamiento combinado con lapatinib y letrozol en relación a la supervivencia libre de progresión y la respuesta tumoral, con un mayor porcentaje de efectos adversos (Johnston 2009; Schwarzberg 2010).

Calidad moderada

Trastuzumab y anastrozol o letrozol frente a anastrozol o letrozol solo

Un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo en pacientes con cáncer metastásico HER2 positivo no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global o la calidad de vida entre ambos tratamientos. En cambio, la combinación de trastuzumab y anastrozol mostró una mayor supervivencia libre de progresión y un mayor porcentaje de pacientes con efectos adversos que la monoterapia con anastrozol (Kaufman 2009).

El estudio eLECTRa mostró que el tratamiento combinado de letrozol y trastuzumab repercutía en un tiempo hasta las progresión mayor que letrozol solo, y una mayor tasa de beneficio clínico (Huober 2011)

Calidad moderada

Bloqueo dual en primera línea

La adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y docetaxel ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión y global, con un perfil de seguridad similar al del comparador (Baselga 2012, Swain 2013).

Calidad alta

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo se recomienda utilizar un esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a quimioterapia con docetaxel.

Fuerte

En las situaciones en las que no se disponga de pertuzumab, se sugiere el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia con un taxano.

✓

En pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 positivo con receptores hormonales positivos, no subsidiarias de tratamiento con quimioterapia se sugiere considerar una combinación de trastuzumab y anastrozol o letrozol, o de lapatinib y letrozol.

Fuerte

25 ¿Cuál es la terapia óptima de las pacientes HER2 positivas en la segunda línea de tratamiento?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Tratamiento de segunda línea

El ensayo clínico fase III EGF100151 aleatorizó a 324 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que habían progresado tras recibir una primera línea de tratamiento con una combinación de trastuzumab y antraciclinas o taxano, a recibir una combinación de lapatinib y capecitabina frente a capecitabina sola (Geyer 2006). El estudio se interrumpió en uno de los análisis intermedios al demostrarse la superioridad de la combinación de lapatinib y capecitabina en el tiempo hasta la progresión (mediana de 8,4 frente a 4,4 meses; HR 0,49; IC95% 0,34 a 0,71; $p < 0,001$).

Los datos de supervivencia global del estudio no mostraron diferencias significativas entre el tratamiento combinado y capecitabina sola (75 frente a 64,7 semanas; HR 0,87; IC95% 0,71 a 1,08; $p = 0,2$) (Cameron 2010).

Una revisión sistemática analizó si estaba justificado el continuar tratando con trastuzumab a pacientes una vez que se había producido una progresión de la enfermedad (Manocci 2010). Incluyó un solo ensayo clínico que analizó ese tema (Von Minkwitz 2009).

Adicionalmente, se ha localizado el ensayo clínico fase III EMILIA, que incluyó a 991 mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 positivo tratadas previamente con trastuzumab y un taxano, juntos o por separado. El estudio comparó lapatinib más capecitabina frente a un conjugado anticuerpo-fármaco: T-DM1 (trastuzumab conjugado a DM1, un agente inhibidor de los microtúbulos) (Verma 2012).

En el estudio de Von Minkwitz 2009 se aleatorizó a 156 pacientes con progresión de la enfermedad que previamente habían sido tratadas con trastuzumab, a una combinación de capecitabina y trastuzumab o a solo capecitabina. El ensayo se interrumpió antes de tiempo debido a problemas de reclutamiento, por lo que no se garantizó el poder estadístico necesario. El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global (medianas de 25,5 frente a 20,4 meses; $p = 0,257$), pero, en cambio, sí en relación a la tasa de respuesta tumoral (48,1 frente a 27%; OR 2,50; $p = 0,0115$) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (medianas de 8,2 y 5,6 meses; RR 0,69; IC95% 0,48 a 0,97; $p = 0,0338$), sin repercutir en un aumento de la toxicidad.

Por otro lado, el ensayo clínico EMILIA con 991 pacientes con cáncer de mama avanzado, 97% de ellas con metástasis, previamente tratados con trastuzumab y un taxano, comparó T-DM1 frente a lapatinib y capecitabina (Verma 2012).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,6 meses para T-DM1 y de 6,4 meses para lapatinib más capecitabina (HR para progresión o muerte 0,65; IC95% 0,55 a 0,75; $p < 0,001$). El grupo que recibió T-DM1 también mostró una ventaja en la supervivencia global (mediana de 30,9 frente a 25,1 meses; HR de muerte por cualquier causa 0,68; IC95% 0,55 a 0,85; $p < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva también fue superior en las mujeres tratadas con T-DM1 (43,6 frente a 30,8%; $p < 0,001$).

Las mujeres tratadas con T-DM1 mostraron un mejor mantenimiento de la calidad de vida, medido como el tiempo hasta sufrir una disminución de cinco puntos o más en la escala FACT-B TOI (7,1 frente a 4,6 meses; HR 0,80; IC95% 0,67 a 0,95; $p = 0,012$).

La incidencia de trombocitopenia y el incremento en los niveles de aminotransferasa fue mayor en las pacientes tratadas con T-DM1, mientras que las tratadas con la combinación de lapatinib y capecitabina mostraron una mayor incidencia de diarrea, náuseas, vómitos y de eritrodisestesia palmoplantar.

Calidad alta

Bloqueo dual en la segunda línea de tratamiento

Una revisión no sistemática (Zardavas 2012) sobre el bloqueo dual anti-HER2 en pacientes con enfermedad metastásica identificó el estudio EGF104900, un ensayo clínico aleatorizado de fase III sobre el bloqueo dual en la segunda línea de tratamiento de mujeres HER2 positivo (Blackwell 2010/2012).

El ensayo clínico aleatorizado EGF104900, que incluyó 296 pacientes con enfermedad metastásica, comparó lapatinib más trastuzumab frente a monoterapia con lapatinib (Blackwell 2010/2012). La terapia dual mostró una mayor supervivencia libre de progresión frente a la monoterapia (mediana de 11,1 semanas frente a 8,1 semanas; HR 0,74; IC95% 0,58 a 0,93; $p = 0,010$), así como también una mayor supervivencia global (mediana de 14 frente a 9,5 meses; HR 0,74; IC95% 0,57 a 0,97; $p = 0,026$). Estos resultados se derivaron en una ventaja de 4,5 meses en la mediana de supervivencia global de las pacientes tratadas con lapatinib y trastuzumab.

Calidad moderada

El ensayo no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la calidad de vida ni en la tasa de respuesta tumoral (10,3% en la terapia dual y 6,9% en la monoterapia; $p=0,46$). La incidencia de eventos cardíacos sintomáticos o asintomáticos fue baja (para la terapia dual 2 y 3,4% y para la monoterapia 0,7 y 1,4%, respectivamente).

Calidad moderada

Bibliografía

- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1124-30.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.
- Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924-34.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
- Mannocci A, De Feo E, De Waure C, Specchia ML, Gualano MR, Barone C, Ricciardi W, La Torre G. Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. *Tumori.* 2010 May-Jun;96(3):385-91.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
- Von Minckwitz G, Du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, De Jongh FE, Maertense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6618. Epub 2009 Mar 16.
- Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, De Azambuja E. Dual human epidermal growth factor receptor 2 blockade: another step forward in treating patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):612-22.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La combinación de lapatinib y capecitabina, frente a capecitabina sola, en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que han progresado tras recibir una primera línea de tratamiento con una combinación de trastuzumab y antraciclinas o taxano ha mostrado un aumento del tiempo hasta la progresión (Geyer 2006).

Calidad alta

Por otro lado, la combinación de trastuzumab y capecitabina, frente capecitabina sola, en mujeres que habían progresado tras un tratamiento con trastuzumab, ha mostrado en un ensayo interrumpido por problemas de reclutamiento una mayor tasa de respuesta y un mayor tiempo hasta la progresión, sin repercusiones relevantes en la toxicidad (Von Minckwitz 2009).

T-DM1 proporciona mejores resultados que lapatinib más capecitabina en términos de supervivencia libre de progresión (diferencia de 3 meses) y de supervivencia global (diferencia cercana a los 6 meses), mostrando una mayor tasa de respuesta objetiva y produciendo además inferiores tasas de efectos adversos de grado 3/4 (Verma 2012).

Calidad alta

La terapia dual de lapatinib más trastuzumab frente a la monoterapia con lapatinib, en pacientes que han progresado tras un tratamiento previo con terapia anti-HER2, ha mostrado una mayor supervivencia libre de progresión y global, suponiendo una ventaja de 4,5 meses en la mediana de supervivencia. La calidad de vida de las pacientes fue similar con ambos tratamientos (Blackwell 2010, Blackwell 2012).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La literatura científica sobre T-DM1 muestra un beneficio del tratamiento principalmente en un ensayo clínico de calidad. Las combinaciones de lapatinib o trastuzumab con quimioterapia también han mostrado un beneficio en estas pacientes, pero las características de los estudios, uno de ellos interrumpido por problemas de reclutamiento, han llevado a formular una recomendación débil.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que hayan sido tratadas previamente con trastuzumab y un taxano, se recomienda el uso de T-DM1.

Fuerte

En caso de no disponer de T-DM1, se sugiere considerar el uso de una combinación de lapatinib o trastuzumab con capecitabina, o el mantenimiento del bloqueo anti-HER2.

Débil

3.1. Tratamiento sistémico

3.1.4. Otros tratamientos biológicos

26 ¿Aporta algún beneficio la adición de tratamiento antiangiogénico al tratamiento del cáncer de mama metastásico?

La angiogénesis y, en particular, la sobreexpresión de VEGF juegan un importante papel en el crecimiento, progresión y aparición de metástasis del cáncer de mama. Por ello se plantea la necesidad de evaluar si añadir a la quimioterapia un producto antiangiogénico, como bevacizumab, aporta algún beneficio en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han identificado varias revisiones de la literatura publicadas recientemente que evalúan el papel de bevacizumab (Cuppone 2011, Wagner 2012). Para el desarrollo de esta pregunta clínica se evalúan los resultados de la revisión de Wagner 2012 por ser la de mejor calidad metodológica y la que, además, tiene una fecha de cierre de la búsqueda bibliográfica más actual. No se han identificado publicaciones con los resultados de estudios clínicos aleatorizados posteriores.

Tratamiento antiangiogénico combinado con quimioterapia de primera línea

La revisión de Wagner 2012 incluyó cuatro ensayos clínicos (E2100 (Miller 2007), AVADO (Miles 2010), RIBBON-1 (Robert 2010) y el TRIO 010 (Martin 2011), que incluyeron un total de 2.886 participantes con cáncer de mama metastásico no tratado previamente con quimioterapia para la enfermedad avanzada, en su mayoría HER2 negativo, en los que se evaluó la adición o no de bevacizumab al tratamiento de quimioterapia de primera línea.

El estudio E2100 aleatorizó a las pacientes a recibir bevacizumab o placebo junto con paclitaxel semanal cada 2 semanas. El estudio mostró una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión en las mujeres que recibieron bevacizumab (mediana de 11,8 frente a 5,9 meses; HR 0,56; 0,48 a 0,66; $p < 0,001$). En el subgrupo de mujeres que habían recibido terapia adyuvante previa con taxanos, bevacizumab aumentó la supervivencia libre de progresión de 3 a 12 meses. Por otro lado, las mujeres que recibieron bevacizumab mostraron mayor tasa de respuesta objetiva (50 frente a 22%; $p < 0,0001$).

Calidad moderada

En el estudio AVADO las pacientes se aleatorizaron a recibir bevacizumab cada 3 semanas o placebo junto con docetaxel. En este estudio la supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue mayor entre las mujeres que recibieron bevacizumab que las que recibieron placebo (mediana de 10,1 frente a 8,2 meses; HR 0,73; IC95% 0,63 a 0,85; $p=0,006$). La tasa de respuesta objetiva fue del 64% en las mujeres que recibieron bevacizumab frente al 46% en las mujeres que recibieron docetaxel en monoterapia ($p<0,001$).

El ensayo RIBBON-1 tenía un diseño complejo en el que se añadió bevacizumab o no a 3 regímenes de quimioterapia: capecitabina, taxanos o diferentes combinaciones basadas en antraciclinas y ciclofosfamida cada 3 semanas. La mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue mayor para las combinaciones de bevacizumab y capecitabina (pasó de 5,7 a 8,6 meses; HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84; $p=0,001$) y taxanos/antraciclinas (de 8 a 9,2 meses; HR 0,64; IC95% 0,52 a 0,8; $p=0,001$).

Este estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de las pacientes tratadas con bevacizumab o placebo.

La tasa de respuesta fue mayor en las mujeres que recibieron la combinación de quimioterapia y bevacizumab en comparación con las mujeres que recibieron capecitabina (35 frente a 24%; $p=0,0097$) o las que recibieron taxanos o antraciclinas (51 frente a 38%; $p=0,0054$).

El ensayo TRIO 010 se diseñó con el objetivo principal de evaluar el agente anti-angiogénico motesanib, pero incluía un brazo de tratamiento con bevacizumab y otro con placebo, administrado junto con paclitaxel semanal. Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión entre placebo y bevacizumab (mediana de 11,5 frente a 9 meses).

La revisión sistemática de Wagner 2012 combinó los resultados de los cuatro estudios clínicos aleatorizados mostrando una mayor supervivencia libre de progresión en las pacientes tratadas con bevacizumab frente a placebo (4 estudios clínicos aleatorizados; 2.886 pacientes; HR 0,67; IC95% 0,61 a 0,73, $I^2=51\%$).

Esta misma revisión sistemática también realizó un metaanálisis del impacto de bevacizumab sobre la supervivencia global a partir de los datos de tres estudios clínicos aleatorizados (Miles 2010, Miller 2007, Robert 2011). Los resultados de este análisis mostraron cómo la supervivencia global no varió con la adición de bevacizumab a la quimioterapia (3 estudios clínicos aleatorizados; 2.695 pacientes; HR 0,93; IC95% 0,84 a 1,04). Este resultado correspondía a una prolongación de la supervivencia global entre los 1,4 y 7,8 meses, y un incremento de las tasas de supervivencia al año del 7 y 2%, en los dos grupos principales del ensayo clínico RIBBON-1.

Los datos sobre calidad de vida son muy limitados debido a que solamente se evaluaron en uno de los estudios clínicos aleatorizados (Miller 2007) y se dispuso de muy pocos datos debido a que las participantes del grupo control fallecieron rápidamente sin llegar al seguimiento necesario para evaluar este desenlace. En cualquier caso, los datos disponibles no mostraron cambios significativos en la diferencia media respecto a las puntuaciones basales.

El abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue mayor entre las mujeres que recibieron bevacizumab (OR 1,38; IC95% 1,11 a 1,72). El riesgo global de desarrollar un efecto adverso grave (OR 1,36; IC95% 1,05 a 1,77) o un efecto adverso de grado III o superior (OR 1,77; IC95% 1,44 a 2,18) también fue mayor en las pacientes tratadas con bevacizumab frente a las que recibieron placebo.

Los efectos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia entre las pacientes tratadas con bevacizumab que en las tratadas con placebo fueron la hipertensión arterial de grado > 3 (OR 11,81; IC95% 6,01 a 23,22), la proteinuria de grado > 3 (OR 13,66; IC95% 3,34 a 55,93) o la hemorragia de grado > 3 (OR 3,03; IC95% 1,05 a 8,76). También se registró una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción sistólica ventricular izquierda y cardiomiopatía.

Los datos de registros prospectivos como el ATHENA (Smith 2011) o el metaanálisis de los datos disponibles sobre efectos adversos (Choueiri 2011, Ranpura 2011), muestran resultados similares a los destacados en la revisión sistemática de Wagner 2012. En el caso de las 2.251 pacientes incluidas en el registro ATHENA, la incidencia de efectos adversos de grado 3 o superior asociados a bevacizumab fueron la hipertensión (4,4%), el tromboembolismo (3,2%), la proteinuria (1,7%) o el sangrado (1,4%).

Calidad moderada

Tratamiento antiangiogénico combinado con quimioterapia de segunda línea

La revisión de Wagner 2012 también evaluó el impacto de la adición de bevacizumab a la quimioterapia de segunda línea a partir de los resultados de dos estudios clínicos aleatorizados [RIBBON-2 (Brufsky 2011) y AVF2119g (Miller 2005)].

En segunda línea, el beneficio de bevacizumab es menor en la supervivencia libre de progresión que en el caso de la primera línea, con un análisis de los resultados que muestra una heterogeneidad considerable (2 estudios clínicos aleatorizados; 1.146 mujeres; HR 0,85; IC95% 0,73 a 0,98; I²=55%).

Calidad moderada

Como en el caso del tratamiento de primera línea, no se observaron diferencias entre bevacizumab y el control en la supervivencia global de las mujeres (2 estudios clínicos aleatorizados; 1.146 mujeres; HR 0,98; IC95% 0,83 a 1,16).

El riesgo global de desarrollar un efecto adverso grave fue mayor en las mujeres que recibieron bevacizumab (1 ensayo clínico aleatorizado; 679 mujeres; OR 1,51; IC95% 1,01 a 2,27).

Calidad moderada

Tratamiento antiangiogénico combinado con tratamiento antiHER2

El ensayo AVEREL evaluó la adición de bevacizumab (15 mg/kg) a un régimen de docetaxel (100 mg/m²) combinado con trastuzumab (inducción de 8 mg/kg seguido de dosis de 6 mg/kg) administrado cada 3 semanas en 424 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (Gianni 2013).

La adición de bevacizumab a una combinación de docetaxel y trastuzumab en el ensayo AVEREL no mostró un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (16,5 frente a 13,7 meses; HR 0,82; IC95% 0,65 a 1,02; p=0,07), ni en la tasa de respuesta global al tratamiento (74 frente a 70%; p=0,34). Los efectos adversos de grado 3 o superior más comunes en el grupo que recibió el antiangiogénico fueron la neutropenia febril y la hipertensión.

Calidad alta

Tratamiento antiangiogénico combinado con hormonoterapia

El ensayo clínico fase III LEA de GEICAM se diseñó para evaluar el efecto sobre la supervivencia libre de progresión del tratamiento combinado de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) y letrozol (2,5 mg diarios) o fulvestrant (250 mg cada 4 semanas) en la primera línea de tratamiento de 380 mujeres postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (De la Haba 2011, Martin 2012, Loibl 2013).

La adición de bevacizumab a terapia endocrina no mostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión (19,3 frente a 14,4 meses; p=0,126), ni para la supervivencia global (52,1 frente a 51,8 meses; p=0,518), aunque sí mostró una mayor tasa de respuesta (40,8 frente a 21,9%; p<0,0001) y de beneficio clínico (76,8 frente a 67,4%; p=0,041). El tratamiento combinado con bevacizumab mostró un mayor porcentaje de efectos adversos en términos de trombocitopenia, astenia, hemorragias, hipertensión y proteinuria.

Seguridad del tratamiento con bevacizumab

El limitado beneficio clínico que muestran los resultados de la literatura disponible ha provocado que algunas agencias reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense hayan retirado la indicación de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama. Esta agencia concluyó que el tratamiento no prolongaba la supervivencia global de las pacientes y que el retraso en la progresión de la enfermedad no era lo suficientemente relevante, hecho que debe sopesarse con el aumento significativo de efectos adversos como hipertensión, hemorragia, trombosis arteriales u otros eventos cardiovasculares graves (FDA 2010). De un modo similar, el NICE elaboró un informe de evaluación de tecnologías sanitarias en el que desaconsejó el uso de bevacizumab en la primera línea de tratamiento, por el hecho de que el beneficio en la progresión de la enfermedad no se traduce en una ganancia en la supervivencia global y por la incertidumbre de los datos disponibles sobre la calidad de vida (NICE 2011).

La *European Medicines Agency* (EMA) permite la combinación de bevacizumab y paclitaxel en la primera línea de tratamiento. Además, ha aprobado la combinación de bevacizumab y capecitabina en la primera línea de tratamiento en las mujeres en las que no está indicado el tratamiento con taxanos o antraciclinas. Las pacientes que han recibido esquemas de tratamiento con estos fármacos en adyuvancia durante los 12 meses previos no deberían recibir la combinación de bevacizumab y capecitabina (EMA 2011).

Una revisión sistemática reciente ha evaluado los efectos adversos más comunes asociados a bevacizumab en mujeres con cáncer de mama metastásico a partir de los datos de los cinco ensayos clínicos fase III disponibles que han evaluado el fármaco administrado solo o en combinación con quimioterapia (Cortes 2012).

El análisis combinado de los estudios con bevacizumab mostró un incremento significativo en el riesgo de proteinuria (OR 27,68; IC95% no descrito; $p < 0,0001$), hipertensión (OR 12,76; IC95% 2,93 a 55,53; $p = 0,001$), disfunción ventricular sistólica (OR 2,25; IC95% 1,15 a 4,37; $p = 0,01$), y hemorragias (OR 4,07; IC95% no descrito; $p = 0,006$) con la adición de bevacizumab. Sin embargo no se observó un incremento del riesgo significativo de eventos tromboembólicos (OR 1,08; IC95% 0,6 a 1,95), perforaciones gastrointestinales (OR 1,84; IC95% no descrito), eventos cardiovasculares agudos o fatales, o neutropenia febril (OR 1,44; IC95% no descrito; $p = 0,052$).

Los autores realizaron un análisis de metarregresión de los datos relacionados con la hipertensión sin que se mostrara una diferencia significativa entre las mujeres que recibieron bevacizumab combinado con capecitabina o antraciclinas frente a taxanos, ni en las dosis de bevacizumab, pese a que la dosis de 5 mg/kg estuvo al borde de la significación estadística en relación a la dosis de 2,5 mg/kg (OR 11,8 frente a OR 0,68; $p = 0,055$).

Bibliografía

- Brufsky AM, Hurvitz S, Pérez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4286-93.
- Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, Bellmunt J, Burstein HJ, Schutz FA. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(6):632-8.
- Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, Vidal M, Muñoz E, Pérez J, Dawood S, Saura C, Di Cosimo S, González-Martín A, Bellet M, Silva OE, Miles D, Llombart A, Baselga J. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1130-7.
- Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, Carlini P, Milella M, Nisticò C, Russillo M, Papaldo P, Ferretti G, Aapro M, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:54.
- European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use CHMP. Avastin (bevacizumab): Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/569545/2011, 22/09/ 2011.
- Food and Drug Administration. Avastin (bevacizumab): Process for Removal of Breast Cancer Indication Begun. Maryland: FDA, 16/12/2010. Disponible online en www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237280.htm [accedido el 10 de enero de 2013].
- Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, Serrano SV, Mansutti M, Pivot X, Mariani P, Andre F, Chan A, Lipatov O, Chan S, Wardley A, Greil R, Moore N, Prot S, Pallaud C, Semiglazov V. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1719-25.
- De la Haba RH, Von Minckwitz G, Martín M, Morales S, Crespo C, Guerrero A, Anton-Torres A, Gil M, Muñoz M, Carrasco E, Rodríguez-Martín C, Porras I, Aktas B, Schoenegg W, Tio J, Mehta K, Loibl S, and Behalf of GECAM and GBG On1. OT3-01-15: Phase III Trial Evaluating the Addition of Bevacizumab to Endocrine Therapy as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: The LEA Study. *Cancer Research*: December 15, 2011; Volume 71, Issue 24, Supplement 3. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS11-OT3-01-15.
- Loibl SL, De la Haba RH, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Antón A, Carrasco E, Aktas B, Mehta K, Martín M. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer-final analysis LEA study. *European Journal of Cancer*. 2013;49(Suppl 2):S399,ab1851.
- Martín M, Roche H, Pinter T, Crown J, Kennedy MJ, Provencher L, Priou F, Eiermann W, Adrover E, Lang I, Ramos M, Latreille J, Jagiełło-Gruszfeld A, Pienkowski T, Alba E, Snyder R, Almel S, Rolski J, Munoz M, Moroosse R, Hurvitz S, Baños A, Adewoye H, Hei YJ, Lindsay MA, Rupin M, Cabaribere D, Lemmerick Y, Mackey JR; TRIO 010 investigators. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*. 2011;12(4):369-76.

- Martin M, Loibl S, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Anton A, Guerrero A, Aktas B, Schoenegg W, Muñoz M, García-Sáenz JA, Gil M, Ramos M, Carrasco E, Liedtke C, Wachsmann G, Mehta K, De la Haba JR. [S1-7] Phase III Trial Evaluating the Addition of Bevacizumab to Endocrine Therapy as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer—First Efficacy Results from the LEA Study. SABCS 2012 [disponible en http://www.abstracts2view.com/sabcs12/view.php?nu=SABCS12L_866&terms=]
- Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, *et al.* Bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of HER-2- negative, metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(20):3239-47.
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):792-9.
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel. *New England Journal of Medicine.* 2007;357:2666-76.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Technology appraisals, TA214. Londres: NICE, febrero de 2011.
- Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(5):487-94.
- Robert NJ, Dieras V, Gaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, *et al.* RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(10):1252-60.
- Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L, Cortés-Funes H, Thomssen C, Pivot X, Fabi A, Xu B, Stroyakovskiy D, Franke FA, Kaufman B, Mainwaring P, Pienkowski T, De Valk B, Kwong A, González-Trujillo JL, Koza I, Petrakova K, Pereira D, Pritchard KI; ATHENA Study Group. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. *Ann Oncol.* 2011;22(3):595-602.
- Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD008941. DOI: 10.1002/14651858.CD008941.pub2.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tratamiento antiangiogénico combinado con quimioterapia de primera y segunda línea

En la primera o la segunda línea del tratamiento del cáncer de mama metastásico la adición de bevacizumab a quimioterapia se asocia con un aumento de la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva, que no se acompaña de un aumento en la supervivencia global (Wagner 2012).

Calidad moderada

Tratamiento antiangiogénico combinado con tratamiento antiHER2

La adición de bevacizumab a una combinación de docetaxel y trastuzumab en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo no ha mostrado una mejora en la supervivencia libre de progresión o en la tasa de respuesta global al tratamiento, con una mayor tasa de efectos adversos que el tratamiento con docetaxel y trastuzumab (Gianni 2013).

Calidad alta

Tratamiento antiangiogénico combinado con hormonoterapia de primera línea

Un ensayo clínico fase III de GEICAM no ha mostrado ningún beneficio al añadir bevacizumab a un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo, en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global, comportando una mayor tasa de efectos adversos (Martín 2012).

Calidad moderada

Seguridad del tratamiento con bevacizumab

El tratamiento con bevacizumab se asocia con un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos graves (FDA 2010, Choueiri 2011, Wagner 2012). Una revisión sistemática sobre la seguridad del fármaco en el tratamiento del cáncer de mama ha mostrado que bevacizumab aumenta el riesgo de proteinuria, hipertensión, disfunción ventricular sistólica y hemorragias, sin que se hayan observado diferencias significativas en el riesgo de eventos tromboembólicos, neutropenia febril o eventos cardiovasculares agudos o fatales (Cortes 2012).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La calidad de la evidencia se ha bajado a moderada debido a la heterogeneidad estadística detectada en la mayoría de los análisis realizados en la revisión de Wagner 2012, repercutiendo en la inconsistencia de estos resultados.

El beneficio en términos de supervivencia libre de progresión mostrado al añadir bevacizumab en la primera o segunda línea del tratamiento del cáncer de mama metastásico no se traduce en un beneficio en la supervivencia global de las pacientes.

En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo la adición de bevacizumab a una combinación de docetaxel y trastuzumab no ha mostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión o en la tasa de respuesta global al tratamiento.

La adición de bevacizumab a un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo no ha mostrado ningún beneficio en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global.

Debe tenerse en cuenta que, aportando un beneficio limitado, el tratamiento con bevacizumab se asocia con un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos graves (FDA 2010, Choueiri 2011, Wagner 2012). La revisión sistemática de Cortes 2012 ha mostrado un aumento del riesgo de proteinuria, hipertensión, disfunción ventricular sistólica y hemorragias, pero no de eventos tromboembólicos, neutropenia febril o eventos cardiovasculares agudos o fatales.

En el informe de evaluación de tecnologías del NICE en el que se evaluaba el uso de bevacizumab en combinación con taxanos para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico, el Comité concluyó que el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) más plausible que resultaba al comparar el tratamiento de paclitaxel más bevacizumab con paclitaxel semanal estaría entre 110.000 £ y 259.000 £ por AVAC ganado (135.850-319.865 €/AVAC).

No se han identificado estudios que evalúen los valores y preferencias de este grupo de pacientes. Por otro lado, los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión no encuentran diferencias relevantes en la calidad de vida entre los tratamientos comparados, y ninguno analiza el nivel de satisfacción de los pacientes.

El Grupo de Trabajo formuló una recomendación de buena práctica clínica sobre la combinación de bevacizumab y paclitaxel teniendo en cuenta su impacto favorable en la supervivencia libre de progresión, y en la tasa de respuesta, ya recogida en el apartado de mujeres con cáncer de mama triple negativo. No se graduó la recomendación teniendo en cuenta la falta de ensayos clínicos bien diseñados que hayan probado el impacto de este esquema. El Grupo de Trabajo decidió incluir también la combinación con capecitabina para reflejar la indicación en ficha técnica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere no utilizar bevacizumab asociado a quimioterapia de manera rutinaria en el tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 negativo.

Débil

Se sugiere no utilizar bevacizumab asociado a una combinación de docetaxel y trastuzumab en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Fuerte

Se sugiere no utilizar bevacizumab asociado a un inhibidor de la aromatasas o fulvestrant en mujeres con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo y HER2 negativo.

Débil

En las pacientes en las que sea relevante obtener una respuesta clínica y se haya elegido el uso de paclitaxel semanal o capecitabina, se sugiere considerar su combinación con bevacizumab, teniendo en cuenta las diferencias en la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión.

✓

3.2. Tratamiento de localizaciones específicas

3.2.1. Metástasis óseas

27 ¿En qué momento y con qué esquema debe realizarse el tratamiento antirresortivo óseo en las pacientes con metástasis óseas?

Las metástasis óseas son las más frecuentes en las pacientes con cáncer de mama. El dolor, las fracturas patológicas, la hipercalcemia y la compresión medular son las consecuencias más frecuentes de las metástasis óseas y están asociadas a una disminución en la supervivencia y en la calidad de vida. Se ha estimado que el 50% de las metástasis óseas son lesiones osteolíticas, el 40% son mixtas y un 10% son osteoblásticas, por lo que el tratamiento antirresortivo tendría un papel importante en el manejo de la gran mayoría de metástasis óseas.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha identificado una revisión sistemática (RS) Cochrane que evaluó la eficacia del tratamiento antirresortivo (bifosfonatos o denosumab) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Wong 2012). La RS dividió los resultados de eficacia y seguridad para: i) pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea, ii) pacientes con cáncer de mama avanzado sin evidencia de metástasis óseas, y iii) pacientes con enfermedad precoz.

En esta RS se incluyeron 34 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta abril de 2011. Se evaluó en qué momento empezar con el tratamiento antirresortivo tanto en pacientes con cáncer de mama avanzado sin evidencia de metástasis ósea como en pacientes con enfermedad precoz y los beneficios en las mujeres con metástasis ósea. También se evaluó la eficacia de diferentes esquemas de tratamiento tanto con bifosfonatos como con denosumab.

Comparado con el tratamiento estándar o placebo, el tratamiento con bifosfonatos mostró un beneficio en la prevención secundaria de eventos óseos (nueva metástasis ósea, fractura patológica, compresión medular, necesidad de cirugía o radioterapia y dolor) (11 ensayos clínicos aleatorizados; 3.215 mujeres; RR 0,84; IC95% 0,78 a 0,91; $p=0,001$). Comparado con placebo o tratamiento estándar, el tratamiento con bifosfonatos resultaría en 91 eventos óseos menos por cada 1.000 mujeres que recibieran el tratamiento.

Calidad alta

Este resultado se observó tanto en la vía de administración intravenosa (6 ensayos clínicos aleatorizados; 2,068 mujeres; RR 0,83; IC95% 0,72 a 0,95) como en la oral (5 ensayos clínicos aleatorizados; 1.148 mujeres; RR 0,84; IC95% 0,76 a 0,93).

Calidad alta

El mayor beneficio se observó con el tratamiento intravenoso de administración mensual. Comparado con placebo o no tratamiento, el zoledronato (4 mg) disminuyó el riesgo de evento óseo en un 41% (1 ensayo clínico aleatorizado; 227 mujeres; RR 0,59; IC95% 0,42 a 0,82; $p=0,001$), el pamidronato (90 mg) en un 33% (1 ensayo clínico aleatorizado; 751 mujeres; RR 0,77; IC95% 0,69 a 0,87; $p<0,001$), y el ibandronato (6 mg) en un 20% (2 ensayos clínicos aleatorizados; 462 mujeres; RR 0,80; IC95% 0,67 a 0,96; $p=0,01$). Los autores de la RS advirtieron que debido a las diferencias entre los estudios que evaluaron estos tres tipos de bifosfonatos no deben compararse de manera directa estos resultados.

Calidad baja

Por otro lado, comparado con los bifosfonatos, el tratamiento mensual con denosumab (120 mg) fue más eficaz en la prevención secundaria de eventos óseos (3 ensayos clínicos aleatorizados; 2.345 mujeres; RR 0,78; IC95% 0,72 a 0,85; $p<0,001$). De cada 1.000 mujeres tratadas, el tratamiento con denosumab resultaría en 177 mujeres menos con un evento óseo comparado con el tratamiento con bifosfonatos.

No se observaron diferencias entre las mujeres con metástasis óseas tratadas con bifosfonatos y las que recibieron tratamiento estándar o placebo en cuanto a la mortalidad entre los grupos (7 ensayos clínicos aleatorizados; 1.935 mujeres; RR 1,01; IC95% 0,92 a 1,11). Un ensayo clínico aleatorizado no mostró diferencias en la supervivencia entre las mujeres tratadas con denosumab o zoledronato ($p=0,49$).

Calidad alta

Finalmente, en mujeres con cáncer avanzado sin evidencia de metástasis óseas el tratamiento con bifosfonatos no parece reducir la incidencia de metástasis óseas (320 mujeres; RR 0,99; IC95% 0,67 a 1,47 $p=0,97$).

Bibliografía

- Varun B, Sivakumar T, Nair BJ, Joseph AP. Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):210-4.
- Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas, el tratamiento antirresortivo con bifosfonatos o denosumab disminuye la probabilidad de presentar un evento óseo (nueva metástasis, fractura patológica, compresión medular, necesidad de cirugía o radioterapia y dolor) (Wong 2012).

Calidad alta

El tratamiento antirresortivo en pacientes con enfermedad diseminada y sin evidencia de metástasis ósea no parece disminuir la incidencia de metástasis óseas (Wong 2012).

Calidad alta

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

A pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados disponibles estuvieron libres de sesgo en su diseño y ejecución, en algunos de los desenlaces evaluados han mostrado resultados inconsistentes (con valores de I^2 de 45%). En el caso de la eficacia de los diferentes bifosfonatos en la reducción de eventos óseos también se ha bajado la calidad de la evidencia por la falta de generalidad de los resultados y la gran imprecisión en el tamaño de la estimación del efecto.

Los autores de la revisión sistemática evaluada en esta pregunta clínica destacan que todavía son desconocidos aspectos como el momento de iniciar el tratamiento y su duración, así como la manera de actuar ante las pacientes con progresión de la enfermedad ósea.

Los efectos adversos son infrecuentes con el uso de bifosfonatos [intolerancia intestinal, fiebre, hipocalcemia y osteonecrosis de mandíbula, que una revisión de la literatura reciente ha cuantificado en una prevalencia del 2,8% (Varun 2012)] y denosumab, que aunque es una molécula recientemente comercializada, parece ser bien tolerada.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se recomienda el tratamiento antirresortivo en pacientes con cáncer de mama diseminado y metástasis ósea.

Fuerte

Se recomienda el uso de denosumab sobre ácido zoledrónico teniendo en cuenta su mayor beneficio en términos de reducción de eventos óseos.

Fuerte

No se recomienda iniciar el tratamiento antirresortivo en mujeres con cáncer de mama metastásico sin evidencia de metástasis óseas como una estrategia para su prevención.

Fuerte

28 ¿Cuál es el papel del tratamiento local de las metástasis en las pacientes con cáncer de mama metastásico y metástasis óseas?

29 En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿cuál es el tratamiento de elección de la compresión medular?

Se ha estimado que más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama metastásico presentan afectación ósea (Coleman 2006), representando el 6% de las mujeres que están afectadas por esta neoplasia (Haqberg 2013). Las metástasis óseas pueden ocasionar efectos graves como dolor, compresión medular espinal, hipercalcemia y fracturas patológicas. Una atención adecuada de esas situaciones requeriría la colaboración interdisciplinar de oncólogos médicos y radioterápicos, radiólogos, neurocirujanos, traumatólogos y especialistas en dolor y medicina paliativa.

La cirugía local se ha planteado principalmente como una opción en los casos de metástasis en columna vertebral, en los que se ha producido una extensión del tumor más allá del cuerpo vertebral y en los que existe o hay riesgo de una compresión de la médula espinal. Esta situación puede ocasionar dolor, déficits sensoriales y motores y puede incluso ocasionar paraplejía o tetraplejía, e incontinencia. Además de la cirugía, las otras opciones terapéuticas disponibles son la vertebroplastia/cifoplastia, radioterapia, radiofrecuencia y los corticosteroides.

En pacientes con metástasis óseas y mal pronóstico es práctica habitual el uso de la radioterapia con fines paliativos, para aliviar el dolor que no responde a la analgesia farmacológica. En pacientes con buen pronóstico, el objetivo terapéutico no es solo un control duradero del dolor, sino también la preservación de la funcionalidad y evitar la compresión medular, en los casos de afectación de la columna vertebral. El plan de radioterapia y las dosis varían dependiendo de las condiciones de las pacientes.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se han publicado varias revisiones sistemáticas (RS) sobre el efecto de la radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas (McQuay 2008, Sze 2011, Chow 2007, Chow 2011). Estas (RS) incluyen numerosos estudios, pero no detallan el tipo de cáncer primario, y los efectos de un tratamiento no suelen ser iguales para los distintos tipos de tumores primarios. En general, parece que se considera que los tumores primarios de mama tienen una histología con mejor pronóstico que otros cánceres que ocasionan metástasis óseas.

No se ha identificado ningún ensayo clínico que incluyera exclusivamente pacientes con metástasis de cáncer primario de mama. En general, los estudios publicados incluyen pacientes

con distintos tumores primarios y no proporcionan análisis desagregados para las pacientes con cáncer de mama. Otro aspecto a tener en cuenta es que las localizaciones concretas de las metástasis óseas pueden variar entre los estudios, pero en las revisiones no presentan información detallada al respecto. En los casos en los que se analiza la compresión medular, la información detallada sobre el nivel medular afectado y la localización de la metástasis puede ser también relevante. La ausencia de estudios que describan resultados centrados en el efecto de la radioterapia en pacientes con metástasis óseas y cáncer de mama metastásico disminuye la calidad de la evidencia y la confianza en los resultados de estos estudios.

Tratamiento paliativo de las metástasis óseas

Una sola sesión de radioterapia frente a sesiones múltiples

Aunque se dispone de dos (RS) Cochrane que abordan aspectos relacionados con el papel de la radioterapia en las metástasis óseas, incluyendo el uso de radioisótopos (McQuay 2008, Sze 2011), se han identificado dos (RS) más actualizadas que abordan este tema con una última búsqueda en noviembre de 2010, incluyendo un total de 25 ensayos clínicos (Chow 2007, Chow 2012).

Los resultados de las (RS) de Chow (Chow 2007, Chow 2012) muestran que las tasas de respuesta global, que miden la desaparición o disminución relevante del dolor local, fueron similares en los pacientes que recibieron sesiones única o múltiples (60 frente 61%; 25 ensayos clínicos aleatorizados; 5.617 pacientes; RR 0,98; IC95% 0,95 a 1,02; $p=0,36$). Asimismo, la tasa de respuesta completa también fue similar (23 frente 24%; 17 ensayos clínicos aleatorizados; 5.263 pacientes; RR 0,97; IC95% 0,89 a 1,06; $p=0,57$).

La tasa de fracturas patológicas fue similar entre los dos grupos, del 3% en ambos (10 ensayos clínicos aleatorizados; 4.279 pacientes; RR 1,10; IC95% 0,65 a 1,86; $p=0,72$). En pacientes con una metástasis en la columna vertebral, la tasa de compresión medular fue mayor en los pacientes que recibieron una sesión única de radioterapia, 5,7 frente a 4,1%, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (3 ensayos clínicos aleatorizados; 739 pacientes; RR 1,40; IC95% 0,73 a 2,67; $p=0,31$).

En cambio, los pacientes que se trataron con una sola sesión de radioterapia requirieron retratamiento en un mayor porcentaje (20 frente 8%; 12 ensayos clínicos aleatorizados; 4.632 pacientes; RR 2,58; IC95% 1,92 a 3,47; $p<0,00001$). La toxicidad fue similar con ambos tratamientos.

Tres de los estudios incluidos en la revisión analizaron las preferencias de los pacientes mostrando resultados contradictorios, puesto que en dos de ellos los pacientes prefirieron la opción de tratamiento de una sola sesión por razones de comodidad, mientras que en otro estudio preferían la opción de tratamiento fraccionado por considerar que era menor el riesgo de retratamiento y de fracturas óseas.

Chow 2012 también incluyó información de costes, recogiendo información de cuatro estudios, que concluyeron todos ellos que la opción de una única sesión es más coste-efectiva que el tratamiento fraccionado.

Tratamiento de la compresión medular metastásica

La compresión medular es una complicación poco frecuente (< 5%) en pacientes con cáncer de mama metastásico. En el 80% de los casos se debe a una metástasis ósea en la columna vertebral, y en el resto de pacientes se distribuye entre metástasis intraespinales, epidurales o intradurales.

Actualmente existen tres opciones de tratamiento: los corticoides, la cirugía y la radioterapia. Los corticoides se han asociado a una disminución de los síntomas, la cirugía se ha utilizado con más frecuencia en el manejo de lesiones únicas y la radioterapia se ha asociado tanto a alivio de los síntomas como a la regresión del tumor. La histología del tumor es un factor pronóstico relevante que está relacionado con el éxito del tratamiento. El cáncer de mama está considerado como radiosensible y, además, tiene una histología que ha mostrado un mejor pronóstico.

Una RS Cochrane (George 2008) evaluó la eficacia y seguridad de diferentes intervenciones para el tratamiento de la compresión medular en pacientes con cáncer metastásico. Esta RS incluyó un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia de la cirugía seguida de radioterapia frente a la radioterapia sola en pacientes con cáncer metastásico radiosensible (todas las histologías excepto hematológica y germinal) y compresión medular. Por otra parte, una RS del recurso de información *Clinical Evidence* (Stebbing 2010) evaluó la eficacia de la radioterapia más corticoide frente a la radioterapia sola para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico y compresión medular.

Finalmente, una guía de práctica clínica de la Sociedad Alemana de Oncología Radioterápica (Souchon 2009) describió las indicaciones de la cirugía y la radioterapia en el tratamiento de la compresión medular en base a estudios que incluían mujeres con cáncer de mama metastásico. La mayoría de los estudios valorados no realizó un análisis de subgrupo para estas pacientes, y en los estudios en los que se dispuso de datos desagregados, el número de pacientes de cáncer de mama fue escaso.

No se ha identificado ningún estudio que compare directamente la cirugía frente a la radioterapia en el tratamiento de la compresión medular de mujeres con cáncer de mama metastásico. Debido a que la histología del tumor es un factor relevante para el resultado de la intervención, en esta evaluación no se han incluido estudios en los que no se realicen análisis de subgrupos, o, en el caso de incluirlos, se ha disminuido la calidad de la evidencia debido a la posible imprecisión de los resultados.

Cirugía descompresiva seguida de radioterapia frente a la radioterapia sola

Un ensayo clínico aleatorizado en 101 pacientes con una esperanza de vida de 3 meses o mayor, y afectados por paraplejia total, lesiones cervicales o torácicas, de menos de 48 horas de evolución, comparó esas dos opciones (Patchel 2005). El estudio no realizó un análisis desagregado para las 13 pacientes con un tumor de mama como cáncer primario. El análisis global para cualquier tipo de tumor primario mostró mejores resultados para la opción que incluía la cirugía.

Las tasas globales de movilidad fueron mejores entre los pacientes intervenidos con cirugía descompresiva seguida de radioterapia (84%) frente a los que solamente recibieron radioterapia (57%) (OR 6,2; IC95% 2 a 19,8). El número necesario a tratar con cirugía y radioterapia para mejorar la movilidad en un paciente más que si se tratara solamente con radioterapia es de 3 pacientes (NNT 3,7, IC 2,38 a 7,69).

Por subgrupos de pacientes, la combinación de cirugía y radioterapia, frente a radioterapia sola, benefició tanto a los pacientes con movilidad conservada al inicio del estudio (mantuvieron la movilidad el 94 frente al 74%; RR 0,79, IC 0,64 a 0,98; NNT 5 IC 2,78 a 33,33), como en los pacientes que habían perdido movilidad (la recuperaron el 63 frente al 19% RR 0,30, IC 0,1 a 0,89; NNT 2,27, IC 1,35 a 7,69).

La mediana de supervivencia, aunque no fue significativa, fue mayor en los pacientes tratados con cirugía y radioterapia (126 días frente a 100 días), resultado similar al observado en la mortalidad a los 30 días (6% en el grupo de cirugía y 13% en el de radioterapia sola). La necesidad de opioides y corticosteroides también fue menor para el grupo tratado con cirugía.

Las dos RS valoradas incluyeron un ensayo clínico aleatorizado en el que, comparado con la radioterapia sola, el tratamiento con altas dosis de corticoides (dexametasona 96 mg en bolo seguido de 96 mg oral por tres días) seguido de radioterapia mostró una mayor proporción de mujeres que experimentaban un beneficio en la movilización a los 6 meses (1 ensayo clínico aleatorizado; 57 participantes; 59 frente a 33%; RR 0,90; IC95% 0,75 a 1,08; $p=0,05$) (Sørensen 1994, George 2008, Stebbing 2010).

El tratamiento con corticoides derivó en efectos adversos que causaron el abandono del estudio en el 11% de participantes (Stebbing 2010, George 2008). Los corticoides a altas dosis provocaron un incremento de la incidencia de efectos adversos graves como úlceras gástricas perforadas, psicosis o muertes por infección (George 2008).

Un estudio de coste-efectividad basado en datos del estudio de Patchel 2005 concluyó que en el contexto canadiense el uso de la cirugía más radioterapia era aceptable, con un coste por año de vida ganado ajustado por calidad de 30.940 dólares canadienses, suponiendo un coste extra de 60 dólares canadienses por día ganado de movilidad ambulatoria (Thomas 2006).

Un ensayo clínico aleatorizado con 29 pacientes evaluó el papel de la laminectomía con radioterapia frente a la radioterapia sola (Young 1980), sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos en relación a alivio del dolor medido como reducción en consumo de analgésicos, supervivencia, movilidad ambulatoria a corto o medio plazo o control de esfínteres.

Vertebroplastia

Una revisión sistemática ha evaluado la eficacia y complicaciones de la vertebroplastia en pacientes con cáncer (Chew 2011). Aunque la revisión sistemática incluyó resultados de hasta 30 estudios (987 pacientes, en total), solamente identificó un ensayo clínico y siete estudios prospectivos. El procedimiento se realizaba en la mayoría de los estudios con anestesia local y screening con fluoroscopia en sesiones limitadas a 4 vértebras.

En todos los estudios valorados se registraron cinco muertes y 19 complicaciones graves atribuibles al procedimiento. A pesar de la heterogeneidad de los datos, se observó una reducción del dolor entre el 47 y el 87% de los pacientes.

La revisión solamente incluía un estudio retrospectivo en 53 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con dolor que recibieron vertebroplastia guiada por tomografía computarizada (Trumm 2008). Se intervinieron 86 vértebras en 62 sesiones, y se evaluó el cambio clínico de las pacientes mediante una escala analógica visual (EVA) 24 horas antes de la intervención, inmediatamente tras el procedimiento y 6 meses después.

Con un seguimiento de 9 meses, el estudio no registró ninguna complicación, con una reducción significativa del dolor (puntuación EVA al inicio del estudio 6,4, 5,1 un mes tras la intervención y 3,4 en el seguimiento).

En otro estudio retrospectivo reciente se evaluó la eficacia y seguridad de la vertebroplastia combinada con un tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg cada 4 semanas durante 12 meses) en 43 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas con dolor (Zhang 2013). El estudio valoró el dolor y la calidad de vida mediante EVAs, además del estado funcional (índice de Karnofsky), antes de la intervención y a los 1, 3, 6 y 12 meses tras la intervención. También se recogieron los eventos óseos.

Calidad baja

Calidad muy baja

El estudio mostró una mejora significativa en las puntuaciones en las EVA de dolor y calidad de vida (antes de la intervención $7,6 \pm 1,9$; 24 horas después $3,6 \pm 1,4$; 1 mes tras la intervención $2 \pm 1,5$; 3 meses después $2,8 \pm 1,6$; 6 meses después $3,1 \pm 0,8$; y 12 meses después $2,5 \pm 0,9$; $p < 0,05$), así como una mejoría en el estado funcional, sin observarse complicaciones graves.

Calidad muy baja

Pautas de radioterapia

Un ensayo clínico en 276 pacientes con una corta esperanza de vida, 10 de ellos con cáncer de mama como tumor primario, comparó la administración de dos pautas diferentes de radioterapia, 30 Gy en 8 fracciones o 16 Gy en dos fracciones (Maranzano 2005), sin encontrar diferencias relevantes entre ambas pautas.

Las tasas globales de movilidad fueron similares entre ambas pautas cuando se analizaron los resultados de todos los participantes en el estudio (71 frente a 68%; RR 1,02; IC95% 0,90 a 1,15), o los de los subgrupos de pacientes con movilidad (mantuvieron la movilidad 91 frente al 89%; RR 1,02; IC95% 0,93 a 1,11), o el de pacientes con movilidad perdida (recuperaron la movilidad el 28 frente al 29%; RR 0,98; IC95% 0,51 a 1,88).

La mejora en el dolor de espalda en relación a la reducción del uso de analgésicos fue similar entre los dos grupos (59% y 56%, respectivamente; RR 1,27; IC95% 0,96 a 1,67), así como el porcentaje de pacientes que tras la intervención tenían control del esfínter vesical (89 y 90%; RR 0,97; IC95% 0,93 a 1,02).

La mediana de supervivencia fue de 4 meses en ambos grupos y la duración media de la mejora fue de 3,5 meses en ambos grupos, con una toxicidad similar.

Estos resultados llevaron a los autores de la revisión sistemática (George 2008) a recomendar el uso de radioterapia en pacientes con columna estable que mantienen la movilidad ambulatoria. En las pacientes con mal pronóstico serían suficientes tratamientos cortos de radioterapia, sin que se disponga de pruebas todavía sobre la dosis óptima en pacientes con un buen pronóstico.

Por otro lado, los autores consideraron que la cirugía descompresiva puede ser útil en pacientes con un pronóstico desfavorable para la radioterapia, y con las siguientes características: pérdida de movilidad por una sola área de compresión, paraplejía de menos de 48 horas de evolución y una esperanza de vida mayor a 3 meses.

Calidad baja

Bibliografía

- Chew C, Craig L, Edwards R, Moss J, O'Dwyer PJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin Radiol*. 2011;66(1):63-72.
- Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-36.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(2):112-24.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
- Félix J, Andreozzi V, Soares M, Borrego P, Gervasio H, Moreira A, Costa L, Marcelo F, Peralta F, Furtado I, Pina F, Albuquerque C, Santos A, Passos-Coelho JL; Portuguese Group for the Study of Bone Metastases. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. *Value Health*. 2011;14(4):499-505.
- Fujino M, Suzuki K, Nishio M, Nishiyama N, Osaka Y. Strategy of radiation therapy for bone metastases and MSCR in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2011;18(4):238-43.
- George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006716. DOI:10.1002/14651858.CD006716.pub2.
- Hagberg KW, Taylor A, Hernández RK, Jick S. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: Results of a multi-database linkage study using the general practice research database. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(3):240-6.
- Kim JM, Losina E, Bono CM, Schoenfeld AJ, Collins JE, Katz JN, Harris MB. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation *versus* radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(1):78-84.
- Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, Von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W; ASTRO. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-76.
- Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, *et al*. Short-course *versus* splitcourse radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3358-65.
- McQuay HJ, Collins S, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001793. DOI: 10.1002/14651858.CD001793.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, *et al*. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643-8.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol*. 2005;6(1):15-24.
- Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction *versus* multifraction radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI: 10.1002/14651858.CD004721.

- Thomas KC, Nosyk B, Fisher CG, Dvorak M, Patchell RA, Regine WF, Loblaw A, Bansback N, Guh D, Sun H, Anis A. Cost-effectiveness of surgery plus radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15;66(4):1212-8.
- Trumm CG, Jakobs TF, Zech CJ, Helmberger TK, Reiser MF, Hoffmann RT. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteolytic breast cancer metastases: results in 62 sessions with 86 vertebrae treated. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1596-606.
- Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg.* 1980 Dec;53(6):741-8.
- Zhang J, Wang Y, Han K, Tang L, Hu H, Wu C, Shen Z, Sun Y, Yao Y. Percutaneous vertebroplasty combined with zoledronic acid for the treatment of painful osteolytic spinal metastases in patients with breast cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(12):1861-7.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Tratamiento paliativo de las metástasis óseas

La radioterapia, tanto en una sola sesión como en sesiones múltiples, consigue efectos positivos en el control del dolor local de las metástasis óseas, refractario a tratamiento farmacológico (Chow 2012).

Calidad baja

Tratamiento de la compresión medular metastásica

La radioterapia consigue buenos resultados en el tratamiento de la compresión medular, ya que consigue altas tasas de movilidad, del control del dolor y de la continencia urinaria (George 2008).

Calidad baja

La cirugía combinada con radioterapia ha mostrado un beneficio en la movilización de los pacientes con metástasis y compresión medular cuando se ha comparado con radioterapia sola (Patchell 2005, George 2008).

Calidad baja

La cirugía local descompresiva es útil en pacientes con las siguientes características: pérdida de movilidad por una sola área de compresión, paraplejía de menos de 48 horas de evolución y esperanza de vida mayor de 3 meses (George 2008).

Calidad baja

No se dispone de datos fiables sobre la eficacia y seguridad de la vertebroplastia en mujeres con cáncer de mama, metástasis óseas y dolor. Dos series retrospectivas han mostrado una mejora mantenida hasta el año de seguimiento de las puntuaciones sobre dolor o calidad de vida (Trumm 2008, Zhang 2013).

Calidad muy baja

El tratamiento con altas dosis de corticoides seguido de radioterapia ha mostrado un beneficio en la movilización de los pacientes con metástasis y compresión medular cuando se ha comparado con radioterapia sola. Debe tenerse en cuenta que las altas dosis de corticoides producen un aumento de los efectos adversos graves en uno de cada diez pacientes (Sørensen 1994, George 2008, Stebbing 2010).

Calidad moderada

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Para el desarrollo de esta pregunta clínica no se han identificado ensayos clínicos que incluyeran exclusivamente pacientes con metástasis de cáncer primario de mama. En general, los estudios publicados incluyen pacientes con distintos tumores primarios y no proporcionan análisis desagregados para las pacientes con cáncer de mama. Por otro lado, la localización concreta de las metástasis óseas fue variable entre los estudios. La ausencia de estudios que describan resultados centrados en el efecto de la radioterapia en pacientes con metástasis óseas y cáncer de mama metastásico disminuye la calidad de la evidencia y la confianza en los resultados de estos estudios.

La radioterapia local consigue efectos positivos en el control del dolor local de las metástasis óseas con bajo riesgo de efectos secundarios relevantes, y sin que se hayan observado diferencias considerables en la toxicidad entre una sola sesión y varias sesiones.

La radioterapia local consigue buenos resultados en el tratamiento de la compresión medular en pacientes que no requieran de intervención quirúrgica urgente, ya que consigue tasas altas de movilidad, de continencia urinaria y de control del dolor. La cirugía local descompresiva puede ser útil en pacientes con factores pronósticos desfavorables para la radioterapia sola. Las complicaciones entre tratamientos son similares.

En el caso de la radioterapia local, se ha formulado una recomendación fuerte, porque se han priorizado los beneficios derivados de este tratamiento, con pocos efectos adversos relevantes. Además, la radioterapia puede considerarse el tratamiento de elección del dolor derivado de las metástasis óseas no controlable farmacológicamente, a pesar de la ausencia de estudios realizados exclusivamente en mujeres con cáncer de mama.

En el caso de la vertebroplastia los datos son insuficientes como para poder sugerir ninguna recomendación.

En el caso de la recomendación sobre el número de sesiones de radioterapia, se han tenido en cuenta los resultados de los estudios económicos favorables a la opción de las sesiones reducidas, y de las preferencias de los pacientes, con un balance similar entre beneficios y riesgos.

La revisión de Chow 2012 recoge información de cuatro estudios económicos diferentes que concluían que la radioterapia paliativa en una sola sesión era más coste-efectiva que la de sesiones múltiples. Por otro lado, un estudio canadiense concluía que el uso de la cirugía más radioterapia era una opción aceptable frente a la radioterapia sola para tratar la compresión medular, con un coste por año de vida ganado ajustado por calidad de 30.940 dólares canadienses, suponiendo un coste extra de 60 dólares canadienses por día ganado de movilidad ambulatoria.

En el caso de la recomendación sobre corticoides a dosis altas y radioterapia, a pesar de que el tratamiento puede considerarse de elección en mujeres con contraindicación para la cirugía, se ha optado por una recomendación débil, por la incertidumbre en la dosis más adecuada de radioterapia, a pesar de los estudios de coste-efectividad favorables a la pauta única.

Algunos estudios que analizaban las preferencias de los pacientes en relación a la radioterapia en una o dos sesiones, frente a más sesiones, encontraron resultados contradictorios entre sí, determinados por el valor atribuido por los pacientes a la comodidad de las sesiones únicas frente al menor riesgo de retratamiento y fracturas óseas derivado de varias sesiones de radioterapia.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, con dolor no controlado con tratamiento farmacológico, se sugiere considerar la radioterapia local.

Fuerte

Se sugiere que en las pacientes en las que se valore el tratamiento con radioterapia, se considere la opción de administrarla en sesiones reducidas con dosis altas.

Débil

En mujeres con compresión medular atribuible a un solo nivel de afectación, inestabilidad ósea y/o déficit neurológico establecido de menos de 48 horas de evolución y una esperanza de vida superior a 3 meses, se sugiere realizar una intervención quirúrgica seguida de radioterapia.

Débil

En mujeres con compresión medular con algún criterio que contraindique la intervención quirúrgica se sugiere realizar un tratamiento con corticoides a dosis altas y radioterapia.

Débil

30 ¿Cuál es el papel de los radioisótopos en las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Una revisión sistemática reciente (Christensen 2012) describe la evidencia clínica respecto a la eficacia de los radioisótopos óseo-específicos, en el tratamiento del dolor óseo secundario a metástasis por cáncer de mama.

Entre los 19 estudios incluidos en esta revisión, se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales solo uno incluyó exclusivamente pacientes con cáncer de mama. Tres de los estudios eran ensayos clínicos aleatorizados, y los otros 16 estudios eran serie de casos; ocho de ellos en pacientes con cáncer de mama y ocho en población mixta de pacientes. Los estudios incluidos en la revisión tenían una muestra pequeña, serias limitaciones metodológicas y sus objetivos eran diferentes.

El estudio de Resche 1997 comparó dos dosis diferentes de Sm-153 en el tratamiento del dolor óseo por metástasis. Los pacientes incluidos tenían diferentes tipos de cáncer en su mayoría de próstata (64%) y un tercio eran pacientes con cáncer de mama (34%). Se administraron dosis únicas de 0,5 o de 1 mCi/Kg en 55 y 59 pacientes, respectivamente. El grado de dolor fue notificado por los propios participantes en el estudio mediante una escala analógica visual, antes de la administración del radioisótopo y semanalmente hasta la cuarta semana después del tratamiento.

El estudio mostró diferencias en la reducción del dolor respecto al inicio del estudio en la semana 3 y 4 tras el tratamiento, en el grupo que recibió la dosis de 1 mCi/Kg. El grupo con menor dosis no presentó cambios significativos en ninguna de las evaluaciones.

El tratamiento se asoció con supresión moderada de la médula ósea. El recuento de plaquetas y leucocitos alcanzó su nadir a las 3 o 4 semanas del tratamiento, con recuperación de los recuentos en la octava semana.

Sciuto 2001 evaluó la eficacia de Sr-89 y Re-186 en la paliación del dolor óseo secundario a metástasis por cáncer de mama. El estudio incluyó 55 pacientes con metástasis multifocal secundaria a cáncer de mama. Se evaluó el dolor con la prueba *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* sin a los 2 meses tras el tratamiento.

No se observaron diferencias en la tasa de respuesta (84 frente a 92%) entre ambos grupos, aunque el control del dolor ocurrió antes en el grupo de Re-186 que en el de Sr-89 (media: 21 frente a 125 días, respectivamente, $p < 0,0001$). Ambos grupos mostraron toxicidad moderada; la recuperación de plaquetas y leucocitos también apareció antes en el grupo de Re-186 que en el de Sr-89 (6 frente a 12 semanas, $p < 0,01$).

Calidad baja

Por último, en el estudio de Bazyk 2007 se comparó el efecto analgésico de la terapia con Sr-89 frente a Sm-153 en cien pacientes con metástasis óseas dolorosas (60 pacientes con cáncer de próstata y 40 mujeres con cáncer de mama). La eficacia del tratamiento se evaluó con la escala analógica visual. El estudio no mostró diferencias en la tasa de respuesta entre ambos grupos.

Calidad baja

Una RS Cochrane que incluyó estudios en pacientes con metástasis óseas de cualquier tipo de cáncer mostró que esta intervención produce en general una moderada eficacia al compararla con placebo, en el alivio del dolor óseo metastásico a corto y medio plazo (1 a 6 meses). Estas conclusiones se basaron en un análisis combinado de los datos de 4 ensayos clínicos (con un total de 296 participantes) la mayoría de ellos con cáncer de próstata (más del 90% de la población estudiada).

No se ha identificado ningún estudio de radioisótopos controlado con placebo o con otro tratamiento paliativo establecido en pacientes con cáncer de mama. Los estudios existentes son de menor calidad, presentan comparaciones directas entre radioisótopos y se desarrollan generalmente en poblaciones mixtas.

Calidad muy baja

El emisor alfa Ra-223 ha sido aprobado para el tratamiento de las metástasis óseas de cáncer de mama por su beneficio en el alivio del dolor y prolongación de la supervivencia (Pandit-Taskar 2014). Un ensayo de fase II en 23 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas mostró un 32,3% de respuestas metabólicas (reducción de la captación estandarizada de glucosa mayor del 25%) a las 9 semanas de administrar 2 dosis de 50 kBq/kg IV cada 4 semanas (Coleman 2014).

Bibliografía

- Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012 Apr;38(2):164-71.
- Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R, Fogelman I, Houston S, Fauser A, Fischer M, Wilkins D. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer.* 1997 Sep;33(10):1583-91.
- Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S, Maini CL. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Mar;66(2):101-9.
- Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowiński J. 89Sr *versus* 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2007 Apr;28(4):245-50.
- Roqué i Figuls M, Martínez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane. Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD003347. DOI: 10.1002/14651858.CD003347.pub2.
- Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: a therapy with 223Ra-dichloride. *J Nucl Med.* 2014 Feb;55(2):268-74.
- Coleman R, Aksnes AK, Naume B, *et al.* A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(2):411-8.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Los datos sobre el tratamiento con radioisótopos como Sr-89, Re-186 o Sm-153, para la paliación del dolor óseo por metástasis secundarias a cáncer de mama son muy limitados. El único estudio desarrollado únicamente en pacientes con cáncer de mama, no ha mostrado diferencias entre el Sr-89 y Re-186 en la respuesta al tratamiento, aunque fue más rápida entre las mujeres tratadas con Re-186. Todos los estudios muestran una mielotoxicidad medular de grado moderado asociada al tratamiento con radioisótopos.

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Ninguno de los estudios considerados es controlado con placebo y todos tienen objetivos diferentes entre sí. Los estudios son pequeños, abiertos, en poblaciones mixtas y con sesgo de selección incierto. El resto de estudios son de menor calidad metodológica (serie de casos) y con representatividad de la población de interés entre el 32 y el 40%.

Los estudios mostraron mielotoxicidad de grado moderado sin diferencias significativas entre los distintos radioisótopos, aunque la alta imprecisión impide obtener conclusiones fiables.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere ofrecer tratamiento con radioisótopos como una opción secundaria para la paliación del dolor óseo en pacientes con metástasis multifocales refractarias a tratamiento estándar, analgesia adecuada y radioterapia local.

Débil

3.2. Tratamiento de localizaciones específicas

3.2.2. Metástasis en el sistema nervioso central

31 ¿Cuál es la terapia óptima en pacientes con cáncer de mama y un número limitado de metástasis en el sistema nervioso central?

La aparición de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) es una complicación que puede aparecer entre el 6 y el 20% de las pacientes con cáncer de mama (Tabouret 2013). No se han identificado ensayos clínicos en los que se comparen directamente las distintas intervenciones de interés a las que se refiere esta pregunta clínica, o que se hayan llevado a cabo exclusivamente en pacientes con un número limitado de metástasis cerebrales de cáncer de mama.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los estudios valorados para el desarrollo de esta pregunta clínica incluyen principalmente a pacientes con cáncer de pulmón. Debido a que la histología del tumor puede ser un factor relevante para el resultado de la intervención, y a que no se dispone de análisis específicos para cáncer mama como tumor primario, para esta pregunta clínica se ha considerado que la calidad de la evidencia debía disminuirse por la ausencia de evidencia directa.

Cirugía sola frente a cirugía más radioterapia postoperatoria

Una revisión sistemática (Kalkanis 2010) incluyó un solo ensayo clínico aleatorizado que comparó la cirugía sola frente a cirugía más radioterapia postoperatoria en 95 pacientes, 5 de las cuales tenían un diagnóstico de cáncer de mama (Patchell 1998).

El estudio no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos en relación a la supervivencia global o con independencia funcional. Sin embargo, los pacientes que recibieron radioterapia tras la cirugía presentaron un menor porcentaje de recidivas cerebrales del tumor en cualquier zona del cerebro (18 frente a 70%; $p < 0,001$), y una menor probabilidad de morir por causa neurológica (14 frente a 44%; $p = 0,003$).

Calidad baja

Radioterapia sola frente a cirugía más radioterapia

Una revisión sistemática Cochrane (Hart 2011) evaluó la eficacia y seguridad de la resección quirúrgica añadida a la radioterapia cerebral frente a solo radioterapia en casos de metástasis únicas. La revisión incluyó tres ensayos clínicos, con 195 pacientes en total, 13 de ellos con cáncer de mama (Mintz 1996, Patchell 1990, Vecht 1993).

Los estudios no encontraron diferencias significativas entre los tratamientos en la supervivencia global (RR 0,72; IC95% 0,34 a 1,55; $p=0,40$), ni en los efectos adversos (RR 1,27; IC95% 0,77 a 2,09; $p=0,35$) o la mortalidad a los 30 días (datos originales no descritos ni analizados conjuntamente) entre los tratamientos.

Aunque ninguno de los estudios evaluó directamente el impacto en medidas de calidad de vida, uno de los ensayos clínicos aleatorizados mostró que la opción cirugía más radioterapia aumentaba la supervivencia con independencia funcional (HR 0,42; IC95% 0,22 a 0,82; $p=0,01$), así como una tendencia a reducir las muertes debidas a causa neurológica (RR 0,68; IC95% 0,43 a 1,09; $p=0,11$).

Calidad baja

Radioterapia sola frente a radiocirugía más radioterapia

Una revisión sistemática Cochrane (Patil 2012) evaluó la eficacia y seguridad de la radiocirugía añadida a la radioterapia cerebral frente a solo radioterapia en casos de metástasis cerebrales. La revisión incluyó tres ensayos clínicos, con un diseño de calidad limitada, que incluyeron 426 pacientes en total (Andrews 2004, Chougule 2000, Kondziolka 1999).

La revisión pudo presentar los datos combinados de dos de los estudios, con datos de un total de 358 pacientes, sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia global entre los tratados con radioterapia más radiocirugía frente al grupo de solo radioterapia (RR 0,82; IC95% 0,65 a 1,02), aunque en pacientes con una sola metástasis cerebral, la mediana de supervivencia fue superior para el tratamiento combinado (6,5 frente a 4,9 meses; $p=0,04$).

Los pacientes con tratamiento combinado mostraron un porcentaje menor de fallo local del tratamiento (RR 0,27; IC95% 0,14 a 0,52) y una mejora significativa en las puntuaciones de estado funcional y disminución del uso de esteroides. El 43% de los pacientes con tratamiento combinado mostraron un mantenimiento o mejoría del índice de Karnofsky a los 6 meses frente al 28% en el grupo de solo radioterapia ($p=0,03$).

Calidad baja

Radiocirugía sola frente a radiocirugía más radioterapia

Una revisión sistemática (Linskey 2010) incluyó un ensayo clínico aleatorizado que comparó radiocirugía frente a la opción de radiocirugía más radioterapia en 64 pacientes con una única metástasis cerebral de pequeño tamaño, 11 de ellos con cáncer de mama como tumor primario (Muacevic 2008). El ensayo se interrumpió prematuramente debido a dificultades con el reclutamiento de los pacientes y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en relación a la supervivencia global, muertes por causas neurológicas y tasa de recurrencias locales.

Calidad baja

Cuatro pacientes del grupo de radiocirugía requirieron una nueva intervención debido a una recurrencia local, resultando en el control local de la enfermedad. Dos pacientes recibieron tratamiento de soporte debido a la progresión de la enfermedad. En cinco pacientes con recurrencia diseminada se aplicó de nuevo radiocirugía que controló la enfermedad. Un paciente fue tratado con radioterapia para controlar la enfermedad.

La radiocirugía se asociaba con una menor estancia hospitalaria, menor uso de esteroides y menor frecuencia de toxicidades de grado 1/2; asimismo, tenían mejores puntuaciones de calidad de vida y de funcionamiento social a las 6 semanas tras el tratamiento, pero esas diferencias desaparecían a los 6 meses.

Calidad baja

Combinaciones de quimioterapia más radioterapia

Una revisión sistemática (Mehta 2010) identificó 6 estudios que realizaron las siguientes comparaciones:

- Dos ensayos compararon radioterapia sola frente a radioterapia y quimioterapia (Guerrieri 2004, Ushio 1991).
- Dos ensayos compararon quimioterapia sola frente a quimioterapia y radioterapia (Mornex 2003, Postmus 2000).
- Un ensayo comparó quimioterapia y radioterapia concurrente frente a quimioterapia y radioterapia diferida (Robinet 1998).
- Un ensayo comparó radioterapia y quimioterapia diferida frente a quimioterapia y radioterapia diferida (Lee 2008).

Radioterapia sola frente a radioterapia más quimioterapia

Los dos ensayos que evaluaban esta comparación valoraron opciones de quimioterapia diferentes entre sí, por lo que no se pudieron integrar sus datos en un metaanálisis (Guerrieri 2004, Ushio 1991).

El ensayo de Guerrieri 2004 fue interrumpido antes de tiempo por problemas con el reclutamiento de pacientes. Incluyó a 42 pacientes, todos ellos con metástasis de cáncer de pulmón en tratamiento con carboplatino (Guerrieri 2004). El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en relación a la supervivencia (mediana de 4,4 frente a 3,7 meses; $p=0,64$) o la tasa de respuesta objetiva (10 frente a 29%; $p=0,24$).

Calidad baja

Un ensayo con 88 pacientes evaluables de 100 incluidos, todos ellos con metástasis de cáncer de pulmón, comparó radioterapia con dos grupos que recibieron radioterapia con un tratamiento de cloroetilnitrosureas o cloroetilnitrosureas más tegafur (Ushio 1991). El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la supervivencia (medianas de 27, 29 y 30,5 semanas; $p > 0,05$). El tratamiento de radioterapia más dos tratamientos de quimioterapia mostró una mayor tasa de respuesta objetiva frente a la radioterapia sola (74 frente a 34%; $p < 0,05$).

Calidad baja

Quimioterapia sola frente a radioterapia más quimioterapia

Como en el apartado anterior, no se pudieron combinar los resultados de los estudios disponibles por las diferencias de las opciones de quimioterapia comparadas (Mornex 2003, Postmus 2000).

Un ensayo comparó quimioterapia con fotemustina frente a fotemustina más radioterapia en 76 pacientes con metástasis cerebrales de un melanoma primario (Mornex 2003). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en relación a la supervivencia (medianas de 84 y 105 días), las tasas de respuesta objetiva tras 7 semanas de tratamiento (30 y 47%), la respuesta tumoral cerebral (7,4 y 10%) o la mediana de tiempo hasta la progresión/recurrencia tumoral cerebral (49 y 80 días).

Calidad baja

Otro ensayo comparó quimioterapia con teniposido frente a teniposido más radioterapia en 120 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de pulmón (Postmus 2000). El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados en relación a la supervivencia (medianas de 3,2 y 3,5 meses) o la mediana de tiempo hasta la progresión/recurrencia tumoral cerebral, pero sí en relación a las tasas de respuesta objetiva (22 y 57%; $p < 0,001$).

Radioterapia concurrente con quimioterapia frente a quimioterapia más radioterapia secuencial

El ensayo que valoró esta comparación incluyó 171 pacientes en los que el tumor primario era un cáncer de pulmón, y cuyo tratamiento con quimioterapia fue una combinación de cisplatino y vinorelbina (Robinet 1998).

Calidad baja

El estudio no mostró diferencias significativas relacionadas con el momento en el que se aplicaba la radioterapia para ninguno de los desenlaces evaluados: supervivencia (medianas de 24 y 21 semanas), tasas de respuesta objetiva (30 y 47%), respuesta tumoral cerebral (27 y 33%) o mediana de tiempo hasta la progresión/recurrencia tumoral cerebral (13 y 11 semanas).

Calidad baja

Secuencia alterna de quimioterapia seguida de radioterapia frente a radioterapia seguida de quimioterapia

Un ensayo incluyó 48 pacientes en los que el tumor primario era un cáncer de pulmón, que recibieron un tratamiento de quimioterapia combinado de gemcitabina y vinorelbina (Lee 2008).

Como en el caso anterior, no se identificaron diferencias significativas en ninguno de los desenlaces evaluados: supervivencia (medianas de 9,1 y 9,9 meses), tasa de respuesta objetiva (30 y 47%), respuesta tumoral cerebral (27 y 33%) o mediana de tiempo hasta la progresión/recurrencia tumoral cerebral (3,6 y 4,4 meses).

Calidad baja

Bibliografía

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. 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 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
- Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Aug 1;68(5):1388-95.
- Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, *et al*. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;48(3S):114.
- Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL (2004) A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung cancer. *46(1):107-11*.

- Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson HO. Surgical resection and whole brain radiation therapy *versus* whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD003292. DOI: 10.1002/14651858.CD003292.pub2.
- Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):33-43.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy *versus* radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):427-34.
- Lee DH, Han JY, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, *et al.* Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer.* 2008;113(1):143-9.
- Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45-68.
- Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Olson JJ, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):71-83.
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, *et al.* A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single intracerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470-6.
- Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, *et al.* A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation *versus* fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13(1):97-103.
- Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW Microsurgery plus whole brain irradiation *versus* Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* 2008;87(3):299-307.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine.* 1990;322(8):494-500.
- Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone *versus* WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD006121. DOI: 10.1002/14651858.CD006121.pub3.

- Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, *et al.* Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3400-8.
- Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, *et al.* Results of a phase III study of early *versus* delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol.* 2001;12(1):59-67.
- Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. Brain metastases epidemiology and biology. *Bull Cancer.* 2013 Jan 1;100(1):57-62.
- Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, *et al* (1991) Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery.* 28(2):201-5.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, *et al.* Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Annals of Neurology.* 1993;33(6):583-90.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Cirugía sola frente a cirugía más radioterapia postoperatoria

La cirugía sola no ha mostrado diferencias en relación a la supervivencia global frente a cirugía más radioterapia postoperatoria. Los pacientes que recibieron radioterapia tras la cirugía tenían menos recidivas cerebrales del tumor y una menor probabilidad de morir por causa neurológica (Patchell 1998).

Calidad baja

Radioterapia sola frente a cirugía más radioterapia

Ninguno de los tratamientos ha mostrado diferencias en la supervivencia, la mortalidad a los 30 días o los efectos adversos. En cambio, un estudio ha mostrado que la combinación de cirugía y radioterapia puede aumentar la supervivencia con independencia funcional al compararla con la radioterapia sola (Mintz 1996, Patchell 1990, Vecht 1993).

Calidad baja

Radioterapia sola frente a radiocirugía más radioterapia

Ninguno de los estudios disponibles ha mostrado diferencias significativas en la supervivencia global, aunque en pacientes con una sola metástasis cerebral que reciben un tratamiento combinado puede haber un aumento de la mediana de supervivencia (6,5 frente a 4,9 meses). Por otro lado, los pacientes tratados con terapia combinada han mostrado un menor fallo local del tratamiento y una mejora significativa en las puntuaciones del estado funcional (Andrews 2004, Chougule 2000, Kondziolka 1999).

Calidad baja

Radiocirugía sola frente a radiocirugía más radioterapia

Estos dos tratamientos no han mostrado diferencias entre sí en cuanto a la supervivencia global, muertes por causas neurológicas o recurrencias locales. La radiocirugía se ha asociado con una menor estancia hospitalaria, menor uso de esteroides y menor frecuencia de toxicidades de grado 1 o 2 y con mejores puntuaciones de calidad de vida y de funcionamiento social a las 6 semanas tras el tratamiento, aunque las diferencias desaparecían a los 6 meses. La radiocirugía ha mostrado un porcentaje notable de recurrencias locales y a distancia, todas ellas controlables mediante cirugía (Muacevic 2008).

Calidad baja

Radioterapia sola frente a radioterapia más quimioterapia

No se dispone de información sobre la eficacia de la combinación de radioterapia más quimioterapia frente a la radioterapia sola en pacientes con cáncer de mama y con número limitado de metástasis del sistema nervioso central.

Quimioterapia sola frente a radioterapia más quimioterapia

No se dispone de información sobre la eficacia de la combinación de radioterapia más quimioterapia frente a la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama y con número limitado de metástasis del sistema nervioso central.

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Los estudios valorados para el desarrollo de esta pregunta clínica incluyen a mujeres con cáncer de mama de manera excepcional. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes cuyo tumor primario era un cáncer de pulmón. Debido a que la histología del tumor puede ser un factor relevante para el resultado de la intervención, y a que no se dispone de análisis específicos para cáncer mama como tumor primario, la confianza en los resultados de estos estudios es baja al no disponer de datos directamente aplicables a las mujeres con cáncer de mama.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere valorar la administración de un tratamiento con cirugía, radioterapia o radiocirugía en las pacientes con cáncer de mama y con una única metástasis cerebral y sin evidencia de otras metástasis sistémicas.

Débil

Se sugiere valorar el tratamiento combinado con radioterapia y radiocirugía en lugar de la radioterapia sola en las pacientes con cáncer de mama con un número limitado de metástasis cerebrales y un tamaño de las lesiones menor a 3 cm.

Débil

Debido a la falta de evidencia sobre la mejor opción de tratamiento, el Grupo de Trabajo sugiere la realización de estudios clínicos controlados que permitan evaluar la eficacia y seguridad de administrar tratamiento sistémico en las pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales que hayan sido controladas con tratamiento local, y que no muestren afectación sistémica a otros niveles.

✓

El Grupo de Trabajo hace notar que en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales que han sido controladas con tratamiento local, y que no muestren afectación sistémica a otros niveles, en caso de considerar administrar tratamiento sistémico la decisión sea individualizada de acuerdo con las características de la paciente y de su enfermedad.

✓

32 ¿Cuál es la terapia óptima de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales no subsidiarias de tratamiento radical?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

La aparición de metástasis en el sistema nervioso central es una complicación del cáncer de mama que, según los estudios publicados, aparece entre el 6 y el 20% de las pacientes (Tabouret 2013). Los estudios publicados, a excepción de dos sobre radiosensibilizadores, incluyen principalmente a pacientes con cáncer de pulmón. En esos casos, debido a que la histología del tumor puede ser un factor relevante para el resultado de la intervención y a que no se dispone de análisis específicos para cáncer mama como tumor primario, se han considerado los estudios valorados como fuente de evidencia indirecta, afectando a la clasificación global de su calidad.

Quimioterapia

En una serie de 22 pacientes con metástasis cerebrales se administró un tratamiento de platino (100 mg/m² en el día 1) y etopósido (100 mg/m² en los días 4, 6 y 8) en ciclos de 3 semanas (Cocconi 1990). La tasa de respuesta global fue del 55% (IC95% 34 a 76). Cinco pacientes recibieron además radioterapia tras haber obtenido el máximo grado de remisión con la quimioterapia, con una mediana de supervivencia de 58 semanas. La supervivencia a un año de seguimiento fue del 55%.

En un ensayo clínico fase II se evaluó la seguridad y respuesta a un tratamiento con temozolomida en dosis densas de 150 mg/m² los días 1 a 7 y 15 a 21 en ciclos de 28 días en 19 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían sido tratadas previamente con quimioterapia u hormonoterapia para la enfermedad metastásica (Trudeau 2006).

La mayoría de las mujeres (14 de 19) toleraron correctamente el tratamiento, recibiendo el 90% de las dosis planeadas. Los efectos adversos más comunes fueron las náuseas y vómitos, astenia, anorexia y erupción cutánea, y entre los más graves, se observó trombocitopenia y granulocitopenia.

Ninguna de las pacientes mostró una respuesta objetiva al tratamiento, en 3 se estabilizó la enfermedad y 15 progresaron.

Un ensayo clínico de fase II aleatorizado que comparó el tratamiento combinado de temozolomida y radioterapia frente a temozolomida en 52 pacientes que no habían recibido tratamiento previo para las metástasis cerebrales, solamente incluyó 5 pacientes con cáncer de mama, sin ofrecer resultados desagregados que permitan valorar el impacto de la intervención (Antonadou 2002).

Calidad muy baja

Radioterapia holocraneal sola o con radiosensibilizadores

Una revisión Cochrane (Tsao 2012) que analizaba la eficacia de la radioterapia holocraneal en pacientes con metástasis cerebrales recién diagnosticadas incluyó dos ensayos clínicos con información sobre pacientes con tumor de mama como cáncer primario, ambos realizados por el mismo grupo de investigadores. Los estudios evaluaban el efecto de combinar la radioterapia holocraneal y efaproxiral, un modificador alostérico de la hemoglobina que actúa como radiosensibilizador. No se dispone de datos sobre el uso de otros radiosensibilizadores en cáncer de mama.

El primer ensayo clínico aleatorizado (Suh 2006) incluía pacientes con distintos tumores primarios, pero los autores publicaron el análisis desagregado para 106 pacientes con cáncer de mama (Scott 2007). Los resultados del análisis mostraron que el grupo con efaproxiral redujo la tasa de mortalidad un 46% ($p=0,0086$), con medianas de supervivencia de 9 y 4,6 meses, con una mejor puntuación en calidad de vida ($p=0,019$) y mejor supervivencia ajustada por calidad ($p=0,001$).

El segundo ensayo clínico aleatorizado, con 365 pacientes todas ellas con metástasis cerebrales de cáncer de mama, no mostró diferencias entre ambos tratamientos en cuanto a la supervivencia global (RR 0,87; $p=0,233$), con unas medianas de supervivencia de 8,5 y 7,5 meses (Suh 2008). Tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la respuesta tumoral, el estado funcional (índice de Karnofsky) y la mejora de síntomas neurológicos, siendo las náuseas y las cefaleas los efectos secundarios más frecuentes.

Teniendo en cuenta que los resultados de Suh 2008 se publicaron en forma de resumen en un congreso, no se ha podido hacer metaanálisis de ambos estudios. No obstante, los autores concluyeron que añadir efaproxiral a la radioterapia holocraneal no suponía una mejora en la supervivencia en ninguno de los dos estudios.

La revisión de Tsao 2012 analizó la eficacia y seguridad de otros compuestos en estudios con pacientes con otros tumores primarios. Se concluyó la ausencia de beneficio al añadir radiosensibilizadores a la radioterapia holocraneal en la supervivencia global (5 estudios, RR 1,08; IC95% 0,98 a 1,18) o el control tumoral (4 estudios; OR 0,87; IC95% 60 a 1,26), asociándose, por otro lado, a mayor toxicidad.

Calidad moderada

Calidad baja

Radioterapia holocraneal frente a terapia de soporte

La revisión de Tsao 2012 no identificó ningún ensayo que comparara la terapia de soporte sola frente a radioterapia holocraneal, y planteó que la terapia de soporte sola pudiera ser adecuada para pacientes con enfermedad avanzada y mal pronóstico.

Calidad muy baja

Radioterapia holocraneal frente a radioterapia más terapia sistémica

Esta misma revisión encontró siete ensayos clínicos que comparaban la radioterapia holocraneal sola frente a radioterapia más terapia sistémica, pero dado que las intervenciones sistémicas eran diferentes en los distintos estudios no pudieron hacer metaanálisis. Casi todos los pacientes eran casos de cáncer de pulmón o melanomas.

Calidad baja

Los autores de la revisión concluyeron que la quimioterapia sistémica como tratamiento primario debe considerarse como una opción experimental en pacientes con metástasis cerebrales múltiples

Esteroides solos o con radioterapia holocraneal

La revisión de Tsao 2012 incluyó un ensayo clínico que comparó el uso de prednisona sola o con radioterapia holocraneal en 47 pacientes, sin encontrar diferencias en la mejora del estado funcional (63 y 61%) o la supervivencia (medianas de 10 y 14 semanas).

Calidad muy baja

Retratamiento en las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas

Una revisión sistemática (Ammirati 2010) no encontró ningún ensayo clínico que analizara la eficacia y seguridad del retratamiento en las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas, ni en los tumores primarios de mama, ni de otra localización.

Calidad muy baja

La revisión encontró únicamente algunos estudios que analizan la quimioterapia, pero con serias limitaciones metodológicas al ser series clínicas o estudios clínicos de fase II no controlados.

Bibliografía

- Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, Asher AL, Loeffler JS, Robinson PD, Andrews DW, Gaspar LE, Kondziolka D, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Patchell RA, Kalkanis SN. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):85-96.
- Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, Throuvalas N. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3644-50.
- Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, Bacchi M, Tonato M, Passalacqua R, Boni C, Belsanti V, Bassi P. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest.* 1990;8(3-4):327-34.
- Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone *versus* WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006121. DOI: 10.1002/14651858.CD006121.pub3.
- Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *American Journal of Clinical Oncology.* 2007;30:580-7.
- Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, Mercier JP, Senzer N, Chang EL, Boyd AP, Cagnoni PJ, Shaw E. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):106-14. Epub 2005 Nov 28.
- Suh JH, Stea B, Tankel K, *et al.* Results of the phase III ENRICH (RT-016) study of efaproxiral administered concurrent with whole brain radiation therapy (WBRT) in women with brain metastases from breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2008;72 Suppl(1):50-1.
- Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. Brain metastases epidemiology and biology. *Bull Cancer.* 2013 Jan 1;100(1):57-62.
- Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub3.
- Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, Yelle L, Bordeleau L, Matthews S, Eisenhauer E. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol.* 2006 Jun;17(6):952-6. Epub 2006 Mar 24.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Quimioterapia

No se han identificado estudios controlados que permitan valorar adecuadamente el impacto de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico y metástasis cerebrales no subsidiarias de tratamiento radical.

Calidad muy baja

Radioterapia holocraneal sola o con radiosensibilizadores

Una revisión sistemática incluyó dos ensayos clínicos del mismo grupo investigador que evaluaron la combinación de efaproxiral y radioterapia holocraneal en un total de 471 pacientes con cánceres de mama y metástasis cerebrales (Tsaio 2012). Uno de los ensayos, desarrollado exclusivamente en mujeres con cáncer de mama (Suh 2008), no mostró beneficio de añadir un radiosensibilizador a la radioterapia holocraneal en términos de supervivencia global, respuesta tumoral, estado funcional de las pacientes o síntomas neurológicos. Otros estudios incluidos en la revisión sistemática pero que incluían pacientes con otras localizaciones del tumor primario, mostraron resultados similares.

Calidad moderada

Radioterapia holocraneal frente a terapia de soporte

Una revisión sistemática no identificó ningún ensayo clínico que comparara la terapia de soporte sola frente a radioterapia holocraneal y plantea que la terapia de soporte sola pudiera ser adecuada para pacientes con enfermedad avanzada y mal pronóstico.

Calidad muy baja

No se dispone de información sobre la eficacia de la combinación de radioterapia y terapia sistémica frente a radioterapia sola en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales no subsidiarias de tratamiento radical.

Esteroides solos o con radioterapia holocraneal

Un ensayo clínico que comparó el uso de prednisona sola o con radioterapia holocraneal en 47 pacientes no encontró diferencias en el estado funcional (63 y 61%), ni en la supervivencia (medianas de 10 y 14 semanas).

Calidad muy baja

Retratamiento en las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas

Una revisión sistemática no encontró ningún ensayo clínico que analizara la eficacia y seguridad del retratamiento en las metástasis cerebrales recurrentes o progresivas, ni en tumores primarios de mama, ni de otra localización.

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Los estudios valorados en esta pregunta clínica incluyen principalmente pacientes cuyo tumor primario no era un cáncer de mama. Teniendo en cuenta que la histología del tumor puede ser un factor relevante para el resultado de la intervención y que no se dispone de análisis específicos para el cáncer de mama como tumor primario, se han considerado los estudios valorados como fuente de evidencia indirecta, afectando a la clasificación global de su calidad. Por otro lado, la limitada información disponible para la mayoría de las intervenciones valoradas también ha determinado la clasificación de la calidad de la evidencia.

En el caso de la comparación de la radioterapia holocraneal sola o con radiosensibilizadores, los datos de la literatura no muestran que añadir efaproxiral a la radioterapia holocraneal mejore la supervivencia o el control tumoral, y comporta un incremento de efectos adversos. Para el resto de intervenciones valoradas en esta pregunta clínica, no se dispone de datos de buena calidad para realizar el juicio sobre el balance entre riesgos y beneficios.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales no subsidiarias de tratamiento radical se sugiere un tratamiento con radioterapia holocraneal paliativa.

Débil

33 En mujeres con cáncer de mama metastásico, ¿la quimioterapia intratecal está indicada en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea?

La carcinomatosis meníngea en los tumores sólidos se presenta frecuentemente en los estadios más avanzados de la enfermedad y está asociada en muchos casos a metástasis cerebrales parenquimatosas. El objetivo del tratamiento, que puede ser radioterapia, quimioterapia sistémica y/o quimioterapia intratecal, se dirige a la paliación de síntomas, la estabilización del tumor, la prevención del deterioro neurológico progresivo y la mejora de la calidad de vida.

Se calcula que su incidencia en pacientes con cáncer de mama está entre el 2 y el 5% (Manterola 2005). Aunque la carcinomatosis meníngea se ha descrito para todo tipo de tumores sólidos, se estima que los más frecuentes son el cáncer de mama (43%), el cáncer de pulmón (31%) y el melanoma (6%). Esta alta proporción de cáncer de mama respecto del total se debe al alto número de mujeres afectadas por este tipo de cáncer (Clarke 2010).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

No se ha identificado ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe la eficacia de la quimioterapia intratecal en pacientes con metástasis meníngeas realizado exclusivamente en mujeres con cáncer de mama.

Una revisión no sistemática de la literatura (Lombardi 2011) identificó varios ensayos clínicos de fase I y II que analizan diversas opciones de quimioterapia intratecal, dos de los cuales se realizaron en pacientes con cáncer de mama (Boogerd 2004; Bernardi 2008).

En otros estudios de tumores sólidos se han incluido pacientes con distintos cánceres primarios, principalmente de mama, cerebro y pulmón (Groves 2008, Chamberlain 2006, Allison 2009, Nakagawa 2005). Sin embargo, ninguno de ellos presenta un análisis separado para las pacientes con cáncer de mama. Se han realizado dos estudios en pacientes con tumores primarios distintos al de mama (cerebro en Gururangan 2006 y melanoma en Papadopoulos 2002).

Por otra parte, un ensayo clínico comparó la actividad de un tratamiento con DepoCyt intratecal (seis dosis de 50 mg) frente a metotrexato intratecal (hasta 16 dosis de 10 mg) durante 3 meses en 61 pacientes con meningitis neoplásica derivada de un tumor sólido, de las cuales 22 tenían cáncer de mama (Glantz 1999).

En una cohorte multicéntrica posterior en 56 pacientes con cáncer de mama metastásico y meningitis neoplásica se evaluó la eficacia y seguridad del DepoCyt intratecal administrado con el mismo régimen que en el ensayo clínico comentado (Jaeckle 2001).

Un ensayo clínico fase II en 35 pacientes con carcinomatosis meníngea de cáncer de mama tratado con quimioterapia sistémica y radioterapia, comparó la adición o no de quimioterapia intratecal con metotrexato (Boogerd 2004). El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia (mediana 18,3 y 30,3 semanas; IC95% -5,5 a 34,3; $p=0,32$), ni el tiempo hasta la progresión (medianas de 23 y 24 semanas). El tratamiento intratecal ocasionó más complicaciones neurológicas (47 frente a 6%; $p=0,0072$).

Calidad baja

Un ensayo clínico fase I evaluó la seguridad de gemcitabina administrada vía reservorio de Ommaya o vía punción lumbar en 10 pacientes con carcinomatosis meníngea por cáncer de mama (Bernardi 2008). Dos de las pacientes desarrollaron toxicidad neurológica significativa, una de ellas una mielitis, y no observaron ninguna respuesta completa, aunque en tres pacientes se estabilizó la enfermedad. Los autores del estudio concluyeron que gemcitabina administrada de forma intratecal no tiene indicación como terapia en estas pacientes debido a la neurotoxicidad observada.

El estudio que comparó DepoCyt y metotrexato intratecales no mostró diferencias en la tasa de respuesta (26 frente a 20%; $p=0,76$). En el caso de las mujeres con cáncer de mama, solamente dos mujeres tratadas con DepoCyt respondieron al tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global entre los tratamientos (105 frente a 78 días; $p=0,15$). Sin embargo, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad neurológica (58 frente a 30 días; $p=0,007$) fue mayor entre los pacientes tratados con DepoCyt.

Calidad muy baja

El estudio de cohorte en mujeres con cáncer de mama metastásico mostró una respuesta del 28% (IC95% 14 a 41), con un tiempo hasta la progresión de la enfermedad neurológica de 49 días (rango 1 a 515) y una mediana de supervivencia de 88 días (rango 1 a 515).

Bibliografía

- Allison DL, Glantz M, Werner TL, *et al.* Intra-CSF trastuzumab in patients with neoplastic meningitis from breast cancer or primary brain tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):Abstract 2066.
- Bernardi RJ, Bomgaars L, Fox E, *et al.* Phase I clinical trial of intrathecal gemcitabine in patients with neoplastic meningitis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:355-61.
- Boogerd W, Van den Bent MJ, Koehler PJ, *et al.* The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomized study. *Eur J Cancer.* 2004;40:2726-33.
- Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer.* 2006;106:2021-7.
- Clarke JL, Pérez HR, Jacks LM, *et al.* Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology.* 2010;74:1449-54.
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999 Nov;5(11):3394-402.
- Groves MD, Glantz MJ, Chamberlain MC, Baumgartner KE, Conrad CA, Hsu S, Wefel JS, Gilbert MR, Ictech S, Hunter KU, Forman AD, Puduvalli VK, Colman H, Hess KR, Yung WK. A multicenter phase II trial of intrathecal topotecan in patients with meningeal malignancies. *Neuro Oncol.* 2008 Apr;10(2):208-15. doi: 10.1215/15228517-2007-059. Epub 2008 Mar 3.
- Gururangan S, Petros WP, Poussaint TY, *et al.* Phase I trial of intrathecal spartaject busulfan in children with neoplastic meningitis: A Pediatric Brain Tumor Consortium study (PBTC-004). *Clin Cancer Res.* 2006;12:1540-6.
- Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, Fulton D, Gilbert M, Heros D, Rogers L, O'Day SJ, Akerley W, Allen J, Baidas S, Gertler SZ, Greenberg HS, LaFollette S, Lesser G, Mason W, Recht L, Wong E, Chamberlain MC, Cohn A, Glantz MJ, Gutheil JC, Maria B, Moots P, New P, Russell C, Shapiro W, Swinnen L, Howell SB. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer.* 2001;84(2):157-63.
- Lombardi G, Zustovich F, Farina P, Della Puppa A, Manara R, Cecchin D, Brunello A, Cappetta A, Zagonel V. Neoplastic meningitis from solid tumors: new diagnostic and therapeutic approaches. *Oncologist.* 2011;16(8):1175-88.
- Manterola A, Romero P, Martínez M, Domínguez MD, Villafranca E. Carcinomatosis meníngea. 2005. Acceso el 13/02/2013 en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/11.Oncologicas/Carcinomatosis%20meningea.pdf>.
- Nakagawa H, Miyahara E, Suzuki T, *et al.* Continuous intrathecal administration of 5-fluoro-2-deoxyuridine for the treatment of neoplastic meningitis. *Neurosurgery.* 2005;57:266-80, discussion 266-280.
- Papadopoulos NE, Gerber DL, Eton O, *et al.* The role of intrathecal (IT) use of interleukin-2 (IL-2) in the treatment of leptomeningeal disease (LMD) in patients (pts) with melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:Abstract 1408.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que hayan analizado la eficacia de la quimioterapia intratecal en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea por cáncer de mama. Tampoco se ha localizado evidencia indirecta proveniente de ensayos clínicos que hayan analizado la eficacia de la quimioterapia intratecal en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea por tumores sólidos de otro origen, como pulmón, cerebro o melanoma.

Los datos de un ensayo clínico de fase II y otro de fase I, ambos con muestras pequeñas, han mostrado una neurotoxicidad alta en pacientes tratadas con quimioterapia intratecal, sin que se observaran mejoras en supervivencia.

Calidad muy baja

Un ensayo clínico en pacientes con meningitis neoplásica derivada de un tumor sólido no mostró diferencias en la tasa de respuestas ni en la supervivencia global entre un tratamiento intratecal con DepoCyt o metotrexato, aunque los pacientes tratados con DepoCyt mostraron un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad neurológica (Glantz 1999).

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la intervención de interés de esta pregunta clínica en pacientes con cáncer de mama. Tampoco se ha podido localizar literatura en otro tipo de tumores. Solamente se dispone de datos de estudios fase I y II, con muestras limitadas de pacientes, hecho que disminuye la fiabilidad de sus resultados.

Los datos de dos estudios, uno fase II controlado y otro de fase I, muestran que la quimioterapia intratecal ocasiona complicaciones neurológicas sin prolongar la supervivencia.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere no administrar quimioterapia intratecal en pacientes con carcinomatosis meníngea por cáncer de mama debido a la ausencia de pruebas que permitan conocer su eficacia.

Débil

El Grupo de Trabajo hace notar la necesidad de desarrollar estudios controlados dirigidos a evaluar el impacto de la terapia intratecal en las pacientes con carcinomatosis meníngea y cáncer de mama metastásico.

✓

3.2. Tratamiento de localizaciones específicas

3.2.3. Tratamiento del tumor primario

34 En una paciente con cáncer de mama metastásico diagnosticado de inicio, ¿se aconseja el tratamiento locorregional sobre el tumor primario y axila? ¿En qué momento, con qué técnica y en qué situaciones?

Se estima que entre el 3 y el 10% de las pacientes con cáncer de mama presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial. La mediana de supervivencia de esas pacientes está entre los 16 y los 24 meses, y el pronóstico depende de distintos factores, entre los que se encuentran el número y lugar de las metástasis, las características del tumor y la presencia o no de comorbilidad en la paciente (Ruiterkamp 2010).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Cirugía del tumor local

Una revisión sistemática con metaanálisis (Ruiterkamp 2010) incluyó 10 estudios retrospectivos que analizan el impacto en la supervivencia de la cirugía del tumor local. Se han localizado otros dos estudios publicados con posterioridad a esa revisión: el estudio español de Pérez-Fidalgo 2011, y el de Dominici 2011, que presenta un análisis retrospectivo de datos del registro de cáncer de EE.UU.

Otra revisión sistemática posterior con los mismos objetivos combinó en un metaanálisis los resultados de supervivencia global de 15 estudios y realizó un análisis de meta-regresión para explorar el impacto sobre los resultados de diversos aspectos (Petrelli 2012).

Por otro lado, se han identificado las comunicaciones en el *San Antonio Breast Cancer Symposium* de los resultados de dos ensayos clínicos.

El ensayo clínico MF07-01 comparó la supervivencia global de 278 mujeres con cáncer de mama y metástasis a distancia en el momento del diagnóstico que recibían tratamiento quirúrgico locorregional del tumor primario frente a un control que no recibía este tratamiento (Soran 2013). Las pacientes recibieron radioterapia tras la cirugía, y todas las participantes en el estudio fueron tratadas con quimioterapia sistémica tras la aleatorización o tras la cirugía, dependiendo del grupo. El desenlace principal fue la supervivencia global.

Otro ensayo clínico con 350 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas de enfermedad metastásica de inicio que respondían a seis ciclos de quimioterapia basado en antraciclinas, aleatorizó a las participantes a recibir tratamiento locorregional (cirugía seguida de radioterapia) o a un grupo control (NCT00193778, Badwe 2013). Todas las participantes en el ensayo recibieron hormonoterapia estándar tras el último ciclo de quimioterapia cuando estaba indicado. El desenlace principal de interés fue la supervivencia global.

La revisión sistemática de Ruitkamp 2010 considera que la decisión de extirpar el tumor primario puede haber estado guiada por factores que están directamente relacionados con el resultado de la enfermedad. Señala que, en general, las pacientes operadas suelen ser más jóvenes que las no operadas, suelen tener tumores primarios más pequeños, más a menudo una sola metástasis, menor afectación locorregional, y/o menos enfermedades concomitantes, mayor frecuencia de tumores con receptores estrógeno o progesterona positivos, y suelen recibir más frecuentemente tratamiento sistémico. Aunque el análisis multivariante posibilita el ajuste por esos potenciales factores de confusión no elimina completamente el sesgo de selección, ni el efecto de posibles factores de confusión no conocidos o que no tengan en cuenta la naturaleza y diseño de los estudios analizados.

El análisis crudo sin ajustar por potenciales factores de confusión de los diez estudios incluidos en la revisión de Ruitkamp 2010, mostró que en siete de los estudios la cirugía estaba asociada a una mayor supervivencia y en los tres restantes encontraban también una tendencia a una mayor supervivencia. El análisis multivariante encontró que la cirugía se asociaba a una mayor supervivencia, con un HR entre 0,47 y 0,71 en los diferentes estudios. El HR combinado de mortalidad entre los diferentes estudios, con datos de 28.739 pacientes, fue de 0,65 (IC95% 0,59 a 0,72) a favor de las pacientes que habían sido operadas.

Por otro lado, la revisión sistemática de Petrelli identifica la cirugía del tumor primario como un factor independiente para la mejora de la supervivencia global (HR 0,69; IC95% 0,63 a 0,77; $p < 0,00001$). Los análisis de meta-regresión mostraron que esta ventaja en la mortalidad era independiente de las principales variables demográficas de interés (edad, localización de la metástasis, estado de HER2), pero los resultados fueron especialmente destacables en aquellas mujeres en las que se asoció la cirugía locorregional al tratamiento sistémico y la radioterapia.

Por su parte, el estudio de Dominici 2011, con datos de 290 pacientes, no encuentra diferencias en supervivencia entre las tratadas o no con cirugía: medianas de 3,4 y 3,5 años, respectivamente [HR 0,94 (IC95% 0,83 a 1,08; $p = 0,38$)] tras ajustar por la presencia de metástasis pulmonares y el tratamiento con trastuzumab. Tras ajustar por otras variables asociadas a mejor supervivencia en estudios previos, no encontraron diferencias en supervivencia entre las pacientes operadas o no.

El estudio de Pérez-Fidalgo 2011, estudio retrospectivo con 208 pacientes, de las cuales 123 se trataron con cirugía local (el 82,9% con mastectomía con linfadenectomía axilar), encuentra mejoras en la supervivencia en las tratadas con cirugía (HR 0,52; IC95% 0,35 a 0,77). Un análisis por subgrupos mostró que el beneficio de la cirugía era significativo en las pacientes con afectación visceral ($p=0,005$) pero no en las mujeres con metástasis óseas ($p=0,79$).

Calidad muy baja

El ensayo clínico MF07-01 no mostró diferencias significativas en la tasa de supervivencia global a los 54 meses de seguimiento entre las mujeres tratadas con cirugía del tumor primario y las que no se intervinieron (35 frente a 31%; $p=0,24$).

En el ensayo clínico de Badwe 2013, la supervivencia global en el grupo de tratamiento locorregional fue similar a la de las mujeres que no recibieron tratamiento (mediana de 18,5 meses frente a 20,5; HR 1,07; IC95% 0,82 a 1,40; $p=0,60$), con una tasa de supervivencia a los dos años también similar (40,8 frente a 43,3%). Tampoco hubo diferencias tras ajustar por las principales características pronósticas de las pacientes.

El estudio holandés SUBMIT (NCT01392586) se diseñó para evaluar si la cirugía locorregional aumentaba la supervivencia global a los dos años en pacientes con cáncer de mama metastásico diagnosticado de inicio, comparando mujeres tratadas con tratamiento sistémico y tratamiento locorregional frente a tratamiento sistémico exclusivamente (Ruiterkamp 2012). No obstante, el estudio se interrumpió antes de tiempo por problemas de reclutamiento.

Calidad baja

Por otro lado, el *Japan Clinical Oncology Group* tiene abierto el reclutamiento en el ensayo clínico PRIM-BC (UMIN000005586) con el objetivo de demostrar en estas pacientes la superioridad de la cirugía seguida de tratamiento sistémico frente a tratamiento sistémico solamente en términos de supervivencia global (Shien 2012).

Linfadenectomía axilar

Dos de los estudios incluidos en la revisión de Ruiterkamp 2010 compararon pacientes tratadas y no tratadas con linfadenectomía axilar, y no encontraron diferencias significativas en el pronóstico de las mismas.

Calidad muy baja

Actuación con tratamiento locorregional

Hay publicados varios artículos que abordan expresamente la cuestión del momento en el que se realiza la intervención sobre el tumor local (Pérez-Fidalgo 2011, 2012; Ruiterkamp 2011, Rao 2008).

Ruiterkamp 2011, en un estudio retrospectivo con 279 pacientes, no encuentra diferencias en supervivencia en relación con el momento en que se realiza la cirugía, ni entre quienes presentaban o no síntomas de las metástasis. El estudio español de Pérez-Fidalgo 2011 tampoco encuentra diferencias en supervivencia en relación con el momento en que se realiza la cirugía. Los análisis univariantes encuentran que los factores que repercuten en la supervivencia son la cirugía y la expresión de receptores estrogénicos.

En un estudio retrospectivo con 75 pacientes, Rao 2008 realizó un análisis multivariante, encontrando mayor supervivencia libre de progresión en pacientes con una sola metástasis en las pacientes operadas en los 3 meses posteriores a su diagnóstico y en los casos de márgenes quirúrgicos negativos.

No se ha encontrado ningún estudio que analice expresamente el efecto de distintas técnicas quirúrgicas en la supervivencia de las pacientes.

Radioterapia locorregional

Un estudio retrospectivo evaluó el impacto de la radioterapia locorregional en 581 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico de inicio (Le Scodan 2009). En este estudio, 320 mujeres recibieron tratamiento locorregional, la mayoría de ellas radioterapia (78%), un 13% recibieron cirugía seguida de radioterapia adyuvante y el resto recibió únicamente cirugía locorregional (9%). El resto de mujeres, 261, no recibieron tratamiento locorregional.

La tasa de supervivencia global a los 3 años fue significativamente superior entre las mujeres que recibieron tratamiento locorregional (43 frente a 26%; $p=0,00002$), asociación especialmente marcada entre las mujeres con afectación visceral.

Calidad muy baja

Calidad muy baja

Bibliografía

- Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Siddique S, Navale A, Budrukkar A, Mitra I, Gupta S. [S2-02] Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial. Breast

Cancer Symposium 2013. Consultado online en www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_693&terms=.

- Dominici L, Najita J, Hughes M, Niland J, Marcom P, Wong YN, Carter B, Javid S, Edge S, Burstein H, Golshan M. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Sep;129(2):459-65. doi: 10.1007/s10549-011-1648-2.
- Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De la Lande B, Tubiana-Hulin M, Yacoub S, Gutierrez M, Ali D, Gardner M, Moisson P, Villette S, Lerebours F, Munck JN, Labib A. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1375-81.
- Pérez-Fidalgo JA, Caballero A, Lluch A. Integrating radical local treatment of the primary in the management of stage IV breast cancer. When is the best moment for the resection of the primary tumor? *Eur J Surg Oncol.* 2012 Aug;38(8):643-4.
- Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, Martínez-Ruiz F, Chirivella I, Bosch A, Martínez-Agulló A, Lluch A. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast.* 2011 Dec;20(6):548-54.
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012;29(5):3282-90.
- Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK, Ross MI, Hortobagyi GN, Feig BW, Ames FC, Babiera GV. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jun;15(6):1696-702.
- Ruiterkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, Van der Linden YM, Rutgers EJ, Boven E, Van der Sangen MJ, Ernst MF; Dutch Breast Cancer Trialists' Group (BOOG). SUBMIT: Systemic therapy with or without upfront surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg.* 2012 Apr 2;12:5.
- Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Roukema JA, Nieuwenhuijzen GA, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Presence of symptoms and timing of surgery do not affect the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Oct;37(10):883-9.
- Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Feb;120(1):9-16.
- Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, Masuda N, Inoue K, Fukuda H, Iwata H. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Oct;42(10):970-3.
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, Utkan Z, Ozaslan C, Evrensel T, Uras C, Aksaz E, Soyder A, Ugurlu U, Col C, Cabioglu N, Bozkurt B, Dagoglu T, Uzunkoy A, Dulger M, Koksal N, Cengiz O, Gulluoglu B, Unal B, Atalay C, Yildirim E, Erdem E, Salimoglu S, Sezer A, Koyuncu A, Gurleyik G, Alagol H, Ulufi N, Berberoglu U, Kennard E, Kelsey S, Lembersky B. [S2-03] Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. Consultado online en www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_1281&terms=.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Varias series retrospectivas muestran un efecto positivo en la supervivencia de las pacientes tratadas con cirugía local o radioterapia locorregional, pero no se puede descartar que ese efecto beneficioso pueda deberse a sesgos de selección de pacientes (Ruiterkamp 2010, Petrelli 2012).

Calidad muy baja

Los resultados de dos ensayos clínicos presentados como comunicación científica no han mostrado un impacto sobre la supervivencia global de la cirugía locorregional seguida de radioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama metastásico diagnosticado de inicio (Badwe 2013, Soran 2013).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos de series clínicas o registros de cáncer en los que no se puede descartar un posible sesgo de selección de pacientes a las que se sometía a cirugía. La decisión de extirpar el tumor primario puede haber estado guiada por factores que están directamente relacionados con el resultado de la enfermedad. En general, las pacientes operadas parecen ser más jóvenes que las no operadas, tener tumores primarios más pequeños, tumores con receptores de estrógeno o progesterona positivos, menor afectación locorregional, presentar más a menudo una sola metástasis, menos enfermedades concomitantes, tumores con receptores de estrógeno o progesterona positivos y recibir más frecuentemente tratamiento sistémico.

Los únicos ensayos clínicos disponibles en este campo solamente han comunicado sus resultados en congresos científicos, aunque muestran de manera consistente que la cirugía locorregional seguida de radioterapia no tiene impacto sobre la supervivencia global de las pacientes.

La información disponible no es suficiente para realizar un juicio fundado en pruebas fiables sobre el balance entre beneficios y riesgos. Por una parte, los estudios retrospectivos publicados parecen encontrar mayor supervivencia, pero no se puede descartar la existencia de sesgos de selección de pacientes. Por otra parte, se carece de información estructurada sobre los efectos secundarios de las operaciones en este tipo de pacientes.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial se sugiere individualizar el tratamiento locoregional evitando utilizar el tratamiento quirúrgico de manera rutinaria y restringiéndolo a aquellos casos en los que la enfermedad diseminada esté controlada.

Débil

3.2. Tratamiento de localizaciones específicas

3.2.4. Enfermedad oligometastásica

35 ¿Cuál es el tratamiento local más apropiado en el cáncer de mama con enfermedad oligometastásica?

36 ¿Existe alguna indicación para el tratamiento sistémico tras la resección de enfermedad oligometastásica en una paciente diagnosticada de cáncer de mama?

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se cree que los pacientes con oligometástasis pueden beneficiarse de terapias locales impactando en el desarrollo de la enfermedad. Dichas terapias incluyen los métodos radioterápicos, la cirugía, los métodos de ablación y la radiofrecuencia (Dellas 2011). Una revisión de la literatura sobre el manejo de las pacientes con enfermedad oligometastásica elaborada por la *European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force* recoge los principales estudios sobre el tratamiento quirúrgico locorregional de estas pacientes (Pagani 2010). Cabe destacar que los estudios relacionados con la actuación sobre el tumor primario coinciden con los incluidos en la revisión de Ruiterkamp 2010 comentada en la pregunta clínica anterior. Para los estudios sobre la cirugía de las metástasis hepáticas y de pulmón también se han usado los datos de otra revisión de la literatura (Duran 2007). Las oligometástasis del sistema nervioso central se han considerado en una pregunta clínica anterior.

Los estudios valorados para el desarrollo de esta pregunta clínica son en su mayoría series de casos o estudios de fase I/II, no controlados. La calidad de la evidencia se considera que es baja por la ausencia de estudios mejor diseñados, y no se han identificado razones para aumentar la calidad bajo los estándares establecidos en la metodología del sistema GRADE. Esta pregunta clínica no ha considerado las metástasis del sistema nervioso central.

Cirugía de las metástasis a distancia

En relación con las metástasis hepáticas de origen mamario, la revisión de Duran 2007 identifica 19 series de casos retrospectivas o prospectivas, de las cuales solo 14 tienen una muestra superior a 12 pacientes. En dichos estudios, las pacientes incluidas, las pautas de quimioterapia (en algunos casos por vía intraarterial hepática o en altas dosis), las terapias adyuvantes y neo-adyuvantes, así como las técnicas quirúrgicas empleadas, revisten gran heterogeneidad. Asimismo, algunas series incluyen pacientes con metástasis óseas aisladas.

Calidad muy baja

En dichas series, la supervivencia global muestra rangos muy variables. La media de supervivencia varió de los 24 a los 63 meses. Los estudios con datos sobre la supervivencia a los 3 años describieron porcentajes entre el 35 y el 90%, y los que describieron datos sobre la supervivencia a los 5 años mostraron porcentajes entre el 18 y el 61% a los cinco años. Algunos de los estudios incluidos evaluaron los factores pronósticos con un impacto en la recurrencia de la enfermedad o la supervivencia en la cirugía para este tipo de metástasis, encontrando que el intervalo libre de enfermedad y el tipo de resección hepática (como hepatectomías mayores y re-hepatectomía) pueden estar asociados a este desenlace.

Por otro lado, la revisión de Pagani 2010 recoge las mismas series de pacientes y encuentra resultados igualmente heterogéneos en la supervivencia global a los cinco años, entre el 18 y 41% en la serie más grande (85 pacientes).

En relación con las metástasis pulmonares de origen mamario, Duran 2007 identificó ocho series de casos que mostraron que la quimioterapia sola se asocia a menor supervivencia que la cirugía aislada o en terapia combinada (25-30 frente a 42-79 meses, respectivamente). Algunos de los estudios valorados aportaron factores pronósticos sin coincidir si estos son significativos estadísticamente; entre ellos se destaca la resección completa de la lesión.

Pagani 2010, basándose en las mismas series que en la revisión anterior, ofrece datos de supervivencia global que van del 20% en la serie más antigua al 70% en una serie con tan solo 40 participantes, mientras que los datos de supervivencia a los cinco años van del 15 al 54%.

En relación con las metástasis óseas de origen mamario, los estudios se han centrado en la afectación aislada del esternón. Los autores identificaron tres series con un total de 23 pacientes, en las cuales encontraron cifras de supervivencia del 60% a los cinco años.

Radioterapia

Una revisión narrativa de la literatura expone el papel de la radioterapia en el cáncer de mama oligometastásico (Dellas 2011). La autora refiere que las técnicas de radioterapia más actualizadas son las estereotáxicas y las guiadas por imagen, las cuales han permitido regímenes hipofraccionados tanto en las metástasis cerebrales como en lesiones extracraneales.

Las series de casos muestran una tasa de control local de entre el 80 y el 90%. Cuatro estudios prospectivos han evaluado la efectividad de esta terapia incluyendo pacientes con cáncer de mama.

Un ensayo fase I/II en 47 pacientes con diversos tumores primarios y 1-3 metástasis hepáticas (4 pacientes con cáncer de mama) evaluó la efectividad y seguridad de un esquema de dosis escaladas de 36-60 Gy. Se trataron 63 lesiones, con un control local a 2 años del 92% (100% en lesiones menores de 3 cm) y toxicidad grado 3 o superior en el 2% de los pacientes.

Un segundo ensayo fase I/II incluyó a 38 pacientes con 1-3 metástasis pulmonares menores de 7 cm (2 pacientes con cáncer de mama) para evaluar la eficacia y seguridad de un esquema de dosis escalada de 48 a 60 Gy. El control local a uno o dos años fue del 100 y el 96%, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 19 meses, siendo este resultado atribuido a factores de pronóstico desfavorables en los pacientes incluidos. La incidencia de toxicidad grado 3 o superior fue del 8%.

Un estudio de fase I incluyó 68 pacientes con lesiones hepáticas (12 con cáncer de mama) y administró una dosis de radioterapia estereotáxica mediana de 41,8 Gy (rango 27,7 a 60 Gy). El control local a los 12 meses fue del 71% con una supervivencia de 17,6 meses.

Un estudio piloto prospectivo evaluó la efectividad de la radioterapia estereotáxica con 10 fracciones de 5 Gy en 121 pacientes con 5 lesiones oligometastásicas o menos (39 con cáncer de mama). Las tasas de control local a 2 y 4 años fueron del 67 y 60%, respectivamente. En el seguimiento a dos años se estimó una supervivencia global, libre de progresión y tasa de control de la enfermedad a distancia del 50, 26 y 34%, respectivamente; a los cuatro años de seguimiento, las estimaciones fueron de 28, 20 y 25%, respectivamente.

Un último estudio prospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama oligometastásico y 5 lesiones o más evaluó la efectividad de la radioterapia estereotáxica, encontrando tasas de control local a los 4 años del 89%, de supervivencia libre de progresión del 38% y supervivencia global del 59%.

Radiofrecuencia

La búsqueda de literatura realizada para esta pregunta clínica no ha identificado ensayos clínicos relacionados con el uso de radiofrecuencia en pacientes con cáncer de mama oligometastásico (Nguyen 2014).

Tratamiento sistémico tras la resección de enfermedad oligometastásica

El papel de la terapia sistémica tras el tratamiento local de la enfermedad oligometastásica se ha estudiado en ensayos no aleatorizados. Los resultados de estos estudios los ha recogido una revisión de la literatura reciente que sintetiza los avances en el manejo de las pacientes con enfermedad oligometastásica elaborada por la *ESO-MBC Task Force* (Pagani 2010).

Los primeros datos sobre el impacto del tratamiento sistémico adyuvante tras el tratamiento local de la oligometastásis provienen de una serie de unas 300 pacientes tratadas en el M. D. Anderson Cancer de la Universidad de Texas (Hanrahan 2005).

En esta serie, la estimación de la supervivencia libre de progresión y global a 20 años fue del 26% para las pacientes tratadas con antraciclinas (doxorubicina), y el 23% de las 53 pacientes tratadas con metástasis a distancia lograron un control de la enfermedad a largo plazo. Los resultados de las 26 pacientes que se trataron con docetaxel mostraron resultados similares a los 5 años, con una supervivencia libre de progresión del 34%, y una supervivencia global del 59%.

La revisión de Pagani 2010 también recoge la experiencia de la Universidad de Colorado con una serie de 40 pacientes que recibieron quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de células progenitoras tras el tratamiento local de la enfermedad oligometastásica (Nieto 1999). Tras una mediana de seguimiento de 49 meses, se observó una tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años del 52%, y de supervivencia global del 62%. La supervivencia libre de progresión entre las mujeres con una sola metástasis fue del 68%.

Por otro lado, el estudio CALOR se diseñó como un ensayo clínico colaborativo para determinar la eficacia de la quimioterapia en las mujeres con recurrencia local-regional tras la escisión del tumor macroscópico y sin evidencia de enfermedad sistémica (Wapnir 2008). Las pacientes se aleatorizaron a tratamiento con quimioterapia o a observación, con la posibilidad para todas las participantes de recibir o no radioterapia.

Aunque el estudio se diseñó para incluir 977 pacientes para poder demostrar diferencias entre los grupos en la variable de supervivencia libre de progresión, los resultados del mismo se han publicado tras interrumpir el estudio, con 162 pacientes, por problemas de reclutamiento (Aebi 2014). En el ensayo, las pacientes que recibieron quimioterapia mostraron una mayor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años que las mujeres aleatorizadas a no recibir quimioterapia (69% (IC95% 56 a 79) frente a 57% (IC95% 44 a 67); HR 0,59; IC95% 0,35 a 0,99; $p=0,046$). El resultado fue más marcado en mujeres con receptores de estrógeno negativo. El 15% de las mujeres que recibieron quimioterapia sufrieron efectos adversos graves, entre los que se observaron de manera más frecuente la neutropenia, la neutropenia febril y la infección intestinal.

Bibliografía

- Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, Nortier JW, Paterson AH, Rimawi MF, Cañada JM, Thürlimann B, Murray E, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Rastogi P, Wolmark N, Wapnir IL; CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):156-63.
- Dellas K. Does Radiotherapy Have Curative Potential in Metastatic Patients? The Concept of Local Therapy in Oligometastatic Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2011;6(5):363-368.
- Duran HJ, Bellon JM. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp.* 2007;82:3-10.
- Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, *et al.* Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer.* 2005;104(6):1158-71.
- Nguyen T, Hattery E, Khatri VP. Radiofrequency ablation and breast cancer: a review. *Gland Surg.* 2014;3(2):128-35.
- Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Matthes S, Barón A, Jones RB, Bearman SI. Phase II trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease. *Clin Cancer Res.* 1999;5(7):1731-7.
- Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):456-63.
- Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Mamounas EP, Wolmark N. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3227-31.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Cirugía de la metástasis a distancia

El uso de cirugía para la extirpación de metástasis hepáticas o pulmonares de origen mamario tiene unos resultados muy variables en las diferentes series disponibles en la literatura científica, que en ocasiones están determinadas por diversos factores pronóstico (Duran 2007, Pagani 2010).

Calidad muy baja

Radioterapia

La radioterapia estereotáxica puede ser efectiva para aumentar el control local y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama oligometastásico (Dellas 2011).

Calidad muy baja

Tratamiento sistémico tras la resección de enfermedad oligometastásica

La experiencia sobre el tratamiento sistémico tras la resección de la enfermedad oligometastásica es limitada, con datos que indican una supervivencia libre de progresión del 26% en las mujeres tratadas con antraciclinas y una supervivencia global del 59% en las mujeres tratadas con docetaxel (Hanrahan 2005).

Calidad muy baja

Un ensayo clínico que tuvo que interrumpirse por problemas de reclutamiento ha mostrado que el tratamiento con quimioterapia tras la resección completa de la recurrencia locoregional tiene un impacto en la supervivencia comparado con la conducta expectante, siendo este impacto aún mayor en las mujeres con receptores de estrógeno negativo (Aebi 2014).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La calidad de la evidencia es muy baja, ya que solo se han podido identificar series de casos de las intervenciones evaluadas; la calidad de estos estudios es altamente cuestionable, ya que muchos de ellos no incluyen un grupo control para comparar los resultados.

Los perfiles de toxicidad grado 3 o superiores reportados por las series de casos de radioterapia no son superiores al 8%. Los estudios referentes a la cirugía no realizan un análisis de este tipo de información.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

En pacientes con cáncer de mama oligometastásico se sugiere considerar un tratamiento local en algún momento de la evolución, teniendo en cuenta el balance entre beneficio y riesgo individualizado para cada paciente.

Débil

Se sugiere considerar el tratamiento sistémico tras la resección completa de la enfermedad oligometastásica, teniendo en cuenta el fenotipo de la enfermedad resecada para definirlo. En esta situación, se sugiere administrar al menos hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos y quimioterapia en caso de receptores hormonales negativos.

Débil

3.3. Otras situaciones

37 ¿Está indicado algún cambio en el estilo de vida (en términos de ejercicio físico y control del peso) en mujeres con cáncer de mama metastásico en las que se ha controlado la enfermedad?

Algunos cambios en el estilo de vida pueden ayudar a prevenir o mitigar los efectos adversos asociados al tratamiento del cáncer. Si bien la actividad física, junto con el control del peso, ha mostrado beneficios en la prevención del cáncer y durante el tratamiento de la enfermedad precoz, no está claro si aporta beneficios a los pacientes ya diagnosticados que han finalizado o están por finalizar el tratamiento farmacológico de la enfermedad metastásica.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha evaluado poco el posible beneficio del ejercicio en la enfermedad metastásica. Una revisión sistemática (Beaton 2009) solamente incluyó tres ensayos clínicos en pacientes en esta etapa de la enfermedad, de los cuales solamente uno se centró en mujeres con cáncer de mama metastásico (Headley 2004). Este ensayo clínico evaluó el impacto sobre la astenia y la calidad de vida de un programa de ejercicio estático que realizaban las mujeres a lo largo de cuatro ciclos de quimioterapia. El programa se basaba en una serie de ejercicios que las mujeres realizaban sentadas tres veces por semana con el apoyo de un vídeo instructivo. Se evaluaron los resultados en las 38 participantes con el estudio del *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Version IV* (FACIT F) al inicio del estudio y al final de cada ciclo de quimioterapia.

No se han identificado estudios que valoren de manera adecuada el posible impacto del control del peso en estas pacientes.

Las participantes en el programa de ejercicio mostraron un deterioro del bienestar físico y global más lento que las participantes en el grupo control, y un nivel de astenia inferior. Este resultado se observó a partir del tercer ciclo de quimioterapia. No obstante, los resultados fueron poco relevantes, puesto que ambos grupos mostraron una mejora en las puntuaciones en la escala FACIT a lo largo del estudio.

Calidad muy baja

Bibliografía

- Beaton R, Pagdin-Friesen W, Robertson C, Vigar C, Watson H, Harris SR. Effects of exercise intervention on persons with metastatic cancer: a systematic review. *Physiother Can.* 2009;61(3):141-53.
- Headley JA, Ownby KK, John LD. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(5):977-83.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La información disponible sobre el posible beneficio del ejercicio en mujeres con cáncer de mama metastásico es muy limitada, sugiriendo un leve beneficio en el bienestar físico (Headley 2004).

Calidad muy baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

No se dispone de evidencia científica de calidad sobre el beneficio del ejercicio en mujeres con enfermedad metastásica. El único ensayo clínico disponible tiene una muestra muy pequeña y presenta alguna limitación en la selección de las pacientes, de modo que la confianza en sus resultados es muy limitada.

No se han identificado estudios que valoren de manera adecuada el posible impacto del control del peso en estas pacientes.

RECOMENDACIONES

La limitada información disponible no permite valorar la utilidad de un programa estructurado de ejercicio para las mujeres con cáncer de mama metastásico. Sin embargo, se sugiere valorar con la paciente los aspectos positivos de mantener una vida activa en la medida en que su enfermedad lo permita.

✓

4. Seguimiento y evaluación de la respuesta

38 En una paciente con cáncer de mama metastásico, ¿cuál debería ser la actuación ante una elevación de marcadores séricos sin evidencia de progresión clínica o radiológica?

La utilidad de los marcadores tumorales se ha evaluado en numerosos tipos de cáncer, pero su papel en cáncer de mama es menos claro, más aún en la monitorización de pacientes con enfermedad metastásica (Duffy 2006).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se ha identificado una revisión de la literatura que acompaña a recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (Harris 2007). Teniendo en cuenta la naturaleza de la pregunta clínica, no es posible realizar una valoración formal de la calidad de la evidencia.

Utilidad de marcadores en cáncer de mama metastásico

CA 15.3 y CA 27.29

La *American Society of Clinical Oncology* evaluó el papel del CA 15.3 y del CA 27.29 en la toma de decisiones terapéuticas en cáncer de mama metastásico (Harris 2007). Se encontró en la revisión de la literatura que estos marcadores pueden ser usados durante la terapia activa junto con otras técnicas diagnósticas de imagen, la historia clínica y el examen físico.

Aunque aún no hay datos suficientes para recomendar su uso aislado en la monitorización de la respuesta al tratamiento, los autores sugieren que el incremento en los niveles de estos marcadores podría usarse como indicador de fallo del tratamiento, no siendo estas elevaciones útiles durante las primeras 4 a 6 semanas del inicio de un nuevo esquema de tratamiento.

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

En este mismo documento, la *American Society of Clinical Oncology* evaluó el papel del CEA en la toma de decisiones terapéuticas en cáncer de mama metastásico. La revisión de la literatura mostró que solo un 50 a 60% de las pacientes con metástasis presentan niveles elevados de CEA, en comparación con un 75-90% que desarrollaran elevaciones del antígeno MUC-1.

Los estudios identificados por los autores indican que es útil la evaluación conjunta inicial de los niveles de MUC-1 y CEA en pacientes con cáncer de mama metastásico. Sin embargo, si se presentan niveles elevados de MUC-1, la monitorización del CEA no es necesaria; en caso contrario, los niveles de CEA pueden proporcionar información adicional a las pruebas diagnósticas usuales.

Por tal razón, los autores realizan similares recomendaciones a las hechas para los niveles de CA 15.3 y CA 27.29, en términos de su posible utilidad para la monitorización y como indicador de fallo del tratamiento en ausencia de otras medidas válidas.

Bibliografía

- Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem. 2006;52(3):345-51.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(33):5287-312.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Utilidad de marcadores en cáncer de mama metastásico

No existe suficiente evidencia de que el incremento en los niveles de CA 15.3, CA 27.29 o CEA puedan ser usados como indicadores de fallo del tratamiento, no siendo estas elevaciones útiles durante las primeras 4 a 6 semanas del inicio de un nuevo esquema de tratamiento (Harris 2007).

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

No existe suficiente evidencia para poder afirmar que la elevación de los marcadores tumorales, cuando estos ya estaban elevados en la enfermedad diseminada, deban indicar un cambio en la estrategia terapéutica. No existen estudios aleatorizados que demuestren un incremento de la supervivencia global motivado por un cambio en el tratamiento tras la detección de una elevación mantenida de los marcadores tumorales plasmáticos (CA 15.3, CA 27.29 o CEA).

RECOMENDACIONES

El Grupo de Trabajo considera que no existen suficientes pruebas en la literatura científica que permitan sugerir una modificación del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico únicamente ante una elevación progresiva y mantenida de los marcadores tumorales.



Ante una elevación progresiva y mantenida de los marcadores tumorales se sugiere re-estadificar a la paciente y efectuar un seguimiento más estrecho.



39 En una paciente con cáncer de mama metastásico, ¿cuál es el sistema de evaluación de respuesta más adecuado?

40 ¿Cuál es el sistema de evaluación para las pacientes con enfermedad exclusivamente ósea?

La monitorización de la respuesta tumoral es un requisito fundamental para evaluar la efectividad de los tratamientos contra el cáncer (Weber 2009).

En el cáncer de mama metastásico el marcador más usado para evaluar la efectividad de las intervenciones es el cambio en el tamaño tumoral. Los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) definen la respuesta como una disminución en el diámetro máximo del tumor de al menos un 30%. Para esta medición se hace uso de imágenes estructurales como TC o resonancia magnética (Avril 2009). Sin embargo, la reducción tumoral podría ser difícil de evaluar en el contexto de metástasis óseas (Avril 2009).

PRINCIPALES RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG)

PET-FDG en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia

El uso de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) se basa en los cambios en el consumo de glucosa por parte del tumor, los cuales se asocian a efectividad del tratamiento (Avril 2009). Un primer estudio sobre el rendimiento de la prueba mostró cambios en la actividad metabólica tumoral en 8 de 11 mujeres con cáncer de mama avanzado tras un tratamiento combinado con quimioterapia y hormonoterapia (Wahl 1993).

Una revisión de la literatura recoge los escasos estudios que han evaluado el PET-FDG en pacientes con enfermedad metastásica, todos ellos series de casos retrospectivas (Avril 2009). Un estudio en 26 pacientes con lesiones metastásicas evaluó la respuesta clínica mediante FDG-PET (por medio de valores de captación estandarizados (*standardised uptake value-SUV*) tras cada ciclo de quimioterapia (Dose 2005). Los autores encontraron que 17 lesiones tuvieron respuesta definida por los métodos de imagen convencional, y que en ellas los valores de captación estandarizados disminuyeron del 72 al 21% en el primer ciclo y del 54 al 16% tras el segundo ciclo, comparados con los valores basales. Esta marcada disminución en los SUV no se registró en las lesiones que no respondieron a la quimioterapia.

Calidad baja

Otro estudio evaluó 20 pacientes con cáncer de mama metastásico hormonorrefractario antes de iniciar quimioterapia y 21 días tras el primer y tercer ciclo (Couturier 2006), haciendo uso de PET secuenciales y diferentes mediciones de los valores de captación estandarizados. Tras el tercer ciclo de quimioterapia, los resultados del PET mostraron una respuesta completa en 5 pacientes y una respuesta parcial en 11. Los cambios en el SUV tras el tercer ciclo de quimioterapia estuvieron más relacionados con la respuesta clínica y la supervivencia global.

Calidad baja

PET-FDG en la evaluación de pacientes con metástasis óseas

En relación con la utilidad del PET-FDG en las metástasis óseas, un estudio evaluó 146 metástasis óseas en 25 pacientes mediante esta prueba como estrategia de monitorización. Tras el tratamiento, el 80,5% de las lesiones fueron clasificadas como negativas por el PET-FDG. De las lesiones restantes, el 48% fueron evaluadas positivamente por PET-FDG con un aumento de tamaño en el TC. Ninguna de las lesiones clasificadas como negativas por el PET-FDG mostró actividad metabólica durante el seguimiento. Los autores de este estudio concluyeron que el PET-FDG refleja la actividad metabólica y morfológica de las metástasis óseas.

Por otro lado, un estudio retrospectivo evaluó a 24 pacientes que recibieron tratamientos antineoplásicos mediante PET-FDG en diferentes momentos del seguimiento (4,9 meses de promedio) (Stafford 2002). Los cambios en los valores de captación estandarizados (SUV) se correlacionaron con la respuesta clínica y con los niveles del marcador tumoral CA 27.29. Los autores concluyeron que el uso seriado de FDG-PET resulta útil en estas pacientes con metástasis óseas.

Calidad baja

Un último estudio evaluó en 102 pacientes que recibían terapia sistémica la utilidad de esta misma prueba de imagen, observando que tras el tratamiento se observaba una progresión esclerótica en el 48% de los pacientes (Tateishi 2008). Los autores observaron una concordancia entre la atenuación en el TC y la disminución de la captación de la fluorode-soxiglucosa. Del mismo modo, se encontró que la disminución de SUV tras el tratamiento se asoció a la respuesta al final del seguimiento.

Células tumorales circulantes

Células tumorales circulantes y PET-FDG en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia

Se puede determinar la presencia y cuantificación de células tumorales circulantes en muestras de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama metastásico, lo que se ha asociado a la evolución de la enfermedad.

Calidad baja

Un estudio retrospectivo en 102 pacientes con cáncer de mama metastásico y una supervivencia mediana de 14 meses, evaluó el valor pronóstico de la cuantificación de las células tumorales circulantes junto con el PET-FDG para la monitorización durante el tratamiento sistémico. Las mediciones se realizaron al inicio del tratamiento, y posteriormente a las 9 y 12 semanas. Los autores describieron una correlación entre los niveles de CTC elevados y la captación en el PET-FDG en el 67% de las pacientes. Ambos métodos se asociaron con la supervivencia global ($p=0,001$ para ambos métodos) en un análisis univariante de los resultados. Los autores concluyeron que la presencia de 5 CTC o más en 7,5 ml de sangre durante la evaluación de la respuesta al tratamiento puede ser útil para valorar la evolución de estas pacientes (De Giorgi 2009).

Calidad baja

Células tumorales circulantes y PET-FDG en la evaluación de pacientes con metástasis ósea

Por otra parte, los mismos autores evaluaron posteriormente la utilidad de estas pruebas en pacientes con metástasis óseas tratadas con terapia sistémica (De Giorgi 2010). En este estudio 55 pacientes fueron seguidas desde el inicio de una nueva línea de terapia sistémica. Los autores observaron resultados concordantes en el 78% de los pacientes. De los 12 pacientes discordantes, 8 tuvieron ≥ 5 CTC sin evidencia de progresión en el PET-FDG, mientras los restantes cuatro tuvieron < 5 CTC con evidencia contraria en PET-FDG. Ambas técnicas se asociaron con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Los resultados del PET-FDG fueron los únicos asociados a la supervivencia libre de progresión. Los autores concluyeron que se requieren más estudios para valorar la utilidad de la CTC y que el uso del FDG-PET es útil para la monitorización de pacientes con metástasis ósea.

Calidad baja

Radiografías en metástasis ósea

En el caso de las metástasis óseas, las radiografías resultan una alternativa atractiva por su disponibilidad y facilidad de implementación. Su uso está incluido en la mayoría de criterios usualmente empleados para este tipo de metástasis (Vassiliou 2011). En el caso del cáncer de mama metastásico, un estudio evaluó 274 pacientes tratadas con radioterapia local y/o tratamiento sistémico, considerando como signos de regresión la recalcificación de las lesiones líticas, la formación de esclerosis marginal y la ausencia de progresión a un año (Huber 2002). Los autores observaron un porcentaje del 11,6, 13,6 y 10,5% para cada uno de estos signos con el uso de radiografías. Se ha señalado que este método solo revela alteraciones estructurales del hueso y no del tumor, y se requiere una pérdida mineral ósea mayor o igual al 30 a 60% para que sea detectable.

Calidad baja

Gammagrafía en metástasis ósea

El uso de la gammagrafía también se ha sugerido para la evaluación de la respuesta terapéutica en metástasis óseas (Vassiliou 2011). En un estudio se evaluaron 34 mujeres con cáncer de mama metastásico que recibían tratamiento sistémico (Citrin 1981). Los autores observaron mayor precisión diagnóstica con las gammagrafías que con las radiografías en cuanto a la evaluación de las lesiones óseas y la respuesta al tratamiento.

Un segundo estudio evaluó la respuesta de 50 pacientes con cáncer de mama y con metástasis óseas que recibieron quimioterapia combinada (Hortobagyi 1984). Los autores encontraron una alta correlación entre la respuesta al tratamiento y los hallazgos radiográficos (91%), mientras que se identificó una correlación moderada entre la respuesta y los cambios en la gammagrafía (57%). Los autores sugieren que la combinación de estas técnicas, junto a los marcadores tumorales y datos clínicos, puede mejorar la evaluación de la respuesta terapéutica (Vassiliou 2011).

Resonancia magnética en metástasis ósea

La resonancia magnética es la técnica de elección en los casos que implican compromiso de médula ósea. Sin embargo, son pocos los estudios que han evaluado su valor para evaluar la respuesta terapéutica. Un estudio evaluó en 41 mujeres la utilidad de la RM-T1 en la monitorización de la respuesta terapéutica de metástasis vertebrales (Brown 1998). Al finalizar el tratamiento, el 53% de las pacientes presentaron estabilización de las metástasis óseas y el tamaño de las lesiones creció en el 43% de las pacientes. Un tercio de las pacientes mostró cambios en la intensidad de la señal. Los autores concluyeron que la evaluación del tamaño y número de las lesiones mediante RM predice de manera adecuada la progresión de la enfermedad en el 79% de los casos, y su estabilización, en el 75%. Sin embargo, no permite predecir la regresión de la enfermedad, ni ha mostrado una correlación entre los cambios en la intensidad de la señal de las metástasis óseas y la respuesta al tratamiento (Brown 1998, Vassiliou 2011).

Por otro lado, un estudio utilizó la RM para evaluar la respuesta temprana de 18 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que recibieron 6 ciclos de quimioterapia (Ciray 2001). Los autores usaron secuencias T1 y Spin Eco rápidas (TSE) para evaluar los cambios en el tamaño del tumor y las alteraciones en el patrón y la señal de la intensidad de las metástasis. Ambas secuencias fueron igualmente efectivas en la valoración de pacientes con enfermedad estable o en progresión.

Calidad baja

Calidad baja

Bibliografía

- Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:555-63S.
- Brown AL, Middleton G, MacVicar AD, Husband JE. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: changes on treatment and correlation with response to therapy. *Clin Radiol.* 1998;53(7):493-501.
- Ciray I, Lindman H, Astrom KG, Bergh J, Ahlstrom KH. Early Response of Breast Cancer Bone Metastases to Chemotherapy Evaluated with Mr Imaging. *Acta Radiol.* 2001;42,198-206.
- Citrin DL, *et al.* The Use of Serial Bone Scans in Assessing Response of Bone Metastases to Systemic Treatment. *Cancer.* 1981;47:680-5.
- Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential Positron Emission Tomography Using [18f]Fluorodeoxyglucose for Monitoring Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6437-43.
- De Giorgi U, *et al.* 18f-Fdg PET/TAC Findings and Circulating Tumor Cell Counts in the Monitoring of Systemic Therapies for Bone Metastases from Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2010;51:1213-8.
- De Giorgi U, *et al.* Circulating Tumor Cells and [18f]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Outcome Prediction in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3303-11.
- Dose Schwarz J, *et al.* Early Prediction of Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer Using Sequential 18f-Fdg Pet. *J Nucl Med.* 2005;46:1144-50.
- Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous Metastases of Breast Cancer. Clinical, Biochemical, Radiographic and Scintigraphic Evaluation of Response to Therapy. *Cancer.* 1984;53:577-82.
- Huber S, Ulsperger E, Gomar C, Koderhold G, Czembirek H. Osseous Metastases in Breast Cancer: Radiographic Monitoring of Therapeutic Response. *Anticancer Res.* 2002;22:1279-88.
- Stafford SE, *et al.* Use of Serial Fdg Pet to Measure the Response of Bone-Dominant Breast Cancer to Therapy. *Acad Radiol.* 2002;9:913-21.
- Tateishi U, *et al.* Bone Metastases in Patients with Metastatic Breast Cancer: Morphologic and Metabolic Monitoring of Response to Systemic Therapy with Integrated PET/TAC. *Radiology.* 2008;247:89-96.
- Vassiliou V, *et al.* Bone Metastases: Assessment of Therapeutic Response through Radiological and Nuclear Medicine Imaging Modalities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:632-45.
- Wahl R, *et al.* Metabolic Monitoring of Breast Cancer Chemohormonotherapy Using Positron Emission Tomography: Initial Evaluation. *J Clin Oncol.* 1993;11:2101-11.
- Weber WA. Assessing Tumor Response to Therapy. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:1S-10S.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Evaluación de la respuesta al tratamiento con quimioterapia

El uso del PET-FDG ha mostrado un rendimiento adecuado en la valoración de la respuesta clínica al tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico (Avril 2009). La combinación de PET-FDG y la cuantificación de células tumorales circulantes (≥ 5 CTC en 7,5 ml de sangre) puede ser útil para establecer el pronóstico de las pacientes (De Giorgi 2009).

Calidad baja

Evaluación de la metástasis ósea

El uso conjunto de radiografías, gammagrafías y resonancia magnética, así como del PET-FDG ha mostrado un rendimiento adecuado en la valoración de la respuesta clínica y al tratamiento en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (Vassiliou 2011).

Calidad baja

DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Los estudios valorados en el desarrollo de esta pregunta clínica son en su mayoría series de casos retrospectivas con diversas fuentes de sesgo. El pequeño tamaño muestral también reduce la confianza en sus resultados.

Los estudios valorados en esta pregunta clínica solamente han evaluado la relación entre el resultado de las diferentes pruebas evaluadas y la respuesta al tratamiento recibido por las pacientes, sin aportar datos de falsos positivos o negativos, ni discutir su posible impacto en el curso clínico.

No se han identificado estudios relevantes que evalúen el coste-efectividad o estudios sobre los valores y preferencias de las pacientes para esta pregunta clínica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar un TC toraco-abdominal en la estadificación inicial de la enfermedad metastásica y para la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante los criterios RECIST con una cadencia razonable (cada 3 a 4 meses).

Débil

Se sugiere no realizar de manera rutinaria un PET con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento. El uso de esta propuesta debería limitarse a situaciones clínicas determinadas, como una sospecha razonable de progresión de la enfermedad no evidenciada por otras técnicas de imagen.

Débil

Se sugiere realizar una gammagrafía ósea conjuntamente con una prueba de imagen (TC, radiología simple o RM) para la evaluación inicial de las metástasis óseas. La repetición de estas pruebas puede servir para detectar la progresión.

Débil

Anexo I.- Declaración de conflictos de interés de los integrantes del Grupo de Trabajo

Nombre Fecha	Empleo en una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional	Remuneración económica o bienes por parte de una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio	Honorarios por parte de una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, por la participación en conferencias o seminarios, asistencia a cursos o redacción de manuscritos	Honorarios por parte de una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, por la participación como ponente en conferencias, congresos o seminarios	Financiación de programas de formación por parte de una empresa farmacéutica o industria sanitaria	Financiación económica no vinculada al ejercicio profesional para el desarrollo de trabajos de investigación por parte de una empresa farmacéutica o industria sanitaria	Consultoría para una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional	Poseción de acciones o interés comercial relacionado con una empresa farmacéutica, industria sanitaria o empresa privada del sector sanitario	Relación de familiares cercanos con cualquiera de los aspectos mencionados	Otros conflictos de interés de índole no económica
Sr. Ivan Solà Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Ingrid Arévalo Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Margarita Posso Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dr. David Rigau Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dr. José Ramón Rueda Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Juliana Sanabria Octubre 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dr. Emilio Alba Octubre 2014	-	-	Roche Novartis Celgene Merck	-	-	-	-	-	-	-
Dr. Antonio Antón Noviembre 2014	-	-	-	SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Moderador. 2012, 2013, 2014 Fundación ECO (Excelencia y Calidad en Oncología). Ponente y moderador en alguna de las actividades científicas organizadas por la misma. 2012, 2013 y 2014	Financiación parcial organización 'Foro de Debate en Oncología'. 2012, 2013 y 2014. Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Celgene, Eisai, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi-Aventis y Teva Pharma	-	Roche (2012, 2013, 2014); Eisai (2013); Bayer (2014); Pierre Fabre (2014)	-	-	-
Dr. Agustí Barnadas Junio 2013	Fundación SEOM-Secretario General- No remunerado	-	Speakers Bureau. Roche, Amgen, Pfizer, Novartis. Advisory: GSK, Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi entre 2011 y 2013	Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Sanofi. Ponente en diferentes foros, moderador, coordinador reuniones	Novartis. Formación gestión de servicios de Oncología en ESADE	Beca Pfizer estudio marcadores moleculares entre 2010-2012	GSK, AstraZeneca en 2010	-	-	-
Dr. Enrique Barraón Junio 2013	-	Varios (sin mayor especificación)	-	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Isabel Blancas Abril 2013	-	-	Conferencia sobre bevacizumab en cáncer de mama. Dic 2012. Roche. Conferencia sobre fulvestrano. Mar 2013. AstraZeneca. Puesta al día en tratamiento con nab-paclitaxel. Mar 2013. Celgene. Conferencia sobre pertuzumab. Abril 2013. Roche.	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Eva Carrasco Mayo 2013	-	-	-	Charla de grupos cooperativos en curso de jóvenes investigadores para Lilly	-	-	-	Acciones de Lilly desde hace 10 años	Novartis, BMS, Celgene. Marido	-
Dra. Ana Casas Octubre 2013	-	-	Conferencias y seminarios: Roche, Celgene, GSK, MSD, Sandoz, Novartis. 2010, 2011, 2012, 2013	MSD, Sandoz, Vifor Pharma, Novartis, Amgen. 2010, 2011, 2012, 2013	Esteve, Roche, MSD. 2010, 2011, 2012, 2013	Roche, MSD, Esteve. 2010, 2011, 2012, 2013	-	-	-	
Dr. Antonio González Abril 2013	-	-	Asistencia a congresos internacionales de Oncología sufragados por Roche, Janssen, Celgene y PharmaMar	Ponente en simposio de Roche, Janssen y PharmaMar	Preceptorship cáncer de ovarios 2011 y 2012. Roche	-	Asesor para Roche, Celgene, MSD, PharmaMar y Janssen	-	-	-
Dr. Juan Lao Julio 2013	-	-	Asistencia a San Antonio Breast Cancer Symposium 2011. (Roche / GSK)	Pago por la participación como ponente en varias reuniones regionales (3-4) en los últimos 2 años. Las empresas: GSK, Eisai, Celgene	-	-	-	-	-	-
Dra. Sara López-Tarruella Mayo 2013	-	-	-	Master in Health Leadership Programme, IE Business School. 2012-201. Roche	-	-	-	-	-	-
Dra. Ana Lluch Hernández Mayo 2013	-	-	Roche, por conferencias y seminarios en 2010, 2011, 2012. Novartis, por conferencias y seminarios en 2010, 2011 y 2012. Celgene, por conferencias y seminarios en 2010, 2011 y 2012	Roche, por conferencias y seminarios en 2010, 2011, 2012. Novartis, por conferencias y seminarios en 2010, 2011 y 2012. Celgene por conferencias y seminarios en 2010, 2011 y 2012	-	-	Roche y Celgene, desde 2010	-	-	
Dr. Miguel Martín Abril 2013	-	-	Múltiples conferencias en el último año esponsorizadas por Roche, Amgen, GSK, Genomic Health, Novartis, AstraZeneca, Lilly	-	-	-	-	-	-	-
Dra. Montse Muñoz Abril 2013	-	Viajes a congresos científicos. Roche, GSK	Simposio GEICAM, Curso Oncológico traslacional 2013, post-SABCS, Congreso SEOM 2012	Simposio GEICAM, Curso Oncológico traslacional 2013, post-SABCS, Congreso SEOM 2012	-	Ensayo clínico para la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Clinic	Varios <i>advisories</i> para Celgene, GSK, Roche, Amgen	-	-	-
Dr. Ricardo Sánchez Escribano Octubre 2013	-	-	-	Conferencia sobre empleo de trastuzumab y pertuzumab. 19/02/2013. Roche	-	-	-	-	-	-

Nombre Fecha	Intereses no personales - Financiación para la creación de una Unidad en la institución en la que se desempeña el ejercicio profesional por parte de una empresa farmacéutica o industria sanitaria	Intereses no personales - Dotación de material a la Unidad en la institución en la que se desempeña el ejercicio profesional por parte de una empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio	Intereses no personales - Contratación o dotación destinada a la contratación de personal en la Unidad en la institución en la que se desempeña el ejercicio profesional por parte de una empresa farmacéutica o industria sanitaria	Intereses no personales - Financiación para la formación en la Unidad en la institución en la que se desempeña el ejercicio profesional por parte de una empresa farmacéutica o industria sanitaria
Sr. Ivan Solà Octubre 2014	-	-	-	-
Dra. Ingrid Arévalo Octubre 2014	-	-	-	-
Dra. Margarita Posso Octubre 2014	-	-	-	--
Dr. David Rigau Octubre 2014	-	-	-	-
Dr. José Ramón Rueda Octubre 2014	-	-	-	-
Dra. Juliana Sanabria Octubre 2014	-	-	-	-
Dr. Emilio Alba Octubre 2014	Roche	-	-	-
Dr. Antonio Antón	-	-	-	-
Dr. Agustí Barnadas Junio 2013	Roche, AstraZeneca, Pfizer, Amgen, Celgene, entre 2010-2013	-	-	-
Dr. Enrique Barraón Junio 2013	-	-	-	-
Dra. Isabel Blancas Abril 2013	-	-	-	-
Dra. Eva Carrasco Mayo 2013	-	-	-	-
Dra. Ana Casas Octubre 2013	-	-	-	-
Dr. Antonio González Abril 2013	-	-	-	-
Dr. Juan Lao Julio 2013	-	-	-	-
Dra. Sara López-Tarruella Mayo 2013	-	-	-	-
Dra. Ana Lluch Hernández Mayo 2013	-	-	-	-
Dr. Miguel Martín Abril 2013	-	-	-	-
Dra. Montse Muñoz Abril 2013	Ayudas en el mantenimiento de la estructura necesaria para la realización de ensayos	-	-	Programa curso de Oncología Traslacional en Barcelona
Dr. Ricardo Sánchez Escribano Octubre 2013	-	-	-	-

Anexo II.- Desarrollo de búsquedas de literatura científica para elaborar las recomendaciones de la Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de literatura para responder a las preguntas clínicas formuladas en la Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico se inició, de acuerdo con la metodología propuesta en el "Manual Metodológico de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud", de la Agencia de Calidad del SNS (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad), con una búsqueda de otras Guías de Práctica Clínica que abordaran el mismo tema que el definido en el alcance del proyecto. Se buscaron los siguientes recursos de información y páginas web de Sociedades Científicas:

National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	www.sign.ac.uk
National Health and Medical Research Council	www.nhmrc.gov.au
New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz
NICE	www.nice.org.uk
Institute for Clinical Systems Improvement	www.icsi.org
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	www.nccn.org
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	www.asco.org
American Cancer Society (ACS)	www.cancer.org
European Society for Medical Oncology (ESMO)	www.esmo.org
European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)	www.esgo.org
European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)	www.eusoma.org
NHS Evidence	www.evidence.nhs.uk
Trip Database	www.tripdatabase.com

Los documentos identificados se evaluaron a partir del dominio 'Rigor en la elaboración' del instrumento AGREE-II para valorar la fiabilidad de las recomendaciones recogidas en los diferentes documentos y la posibilidad de adaptación. Las dos guías que obtuvieron la mayor valoración en esta fase fueron:

- National Institute for Clinical Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London: NICE; February 2009.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1.2012. Fort Washington, PA: NCCN; 2012.

En estos documentos se identificaron las preguntas clínicas similares a las formuladas por el Grupo de expertos de la Guía y se recogieron las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos valorados para elaborar las recomendaciones de los documentos originales. En los casos en los que estuvieron disponibles, se adaptaron las estrategias de búsqueda de estos documentos para identificar nuevas revisiones sistemáticas o informes de evaluación de tecnologías sanitarias en las siguientes fuentes:

Cochrane Database of Systematic Reviews	www.thecochranelibrary.com
Database of Abstracts of Reviews of Effects	www.crd.york.ac.uk/crdweb
Health Technology Assessment (HTA) Database	www.crd.york.ac.uk/crdweb
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	www.crd.york.ac.uk/crdweb
MEDLINE	accedida mediante PubMed
EMBASE	accedida mediante Ovid

Se aplicaron los siguientes filtros metodológicos para la identificación de revisiones sistemáticas en MEDLINE y EMBASE:

MEDLINE	systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711]
EMBASE	exp "Systematic Review"/ OR Meta Analysis/ OR systematic review.mp. OR Meta-Analys\$.mp. OR Cochrane.mp.

En esta fase también se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre el tema que ha definido el alcance de la Guía GEICAM. La estrategia de búsqueda diseñada para tal efecto aplicada a MEDLINE fue:

MEDLINE	#1	breast*[ti] AND metasta*[ti] AND cancer[ti]
	#2	breast*[ti] AND advanced[ti] AND cancer[ti]
	#3	Breast Neoplasms[MAJR]
	#4	advanced[ti] OR metasta*[ti]
	#5	(#3) AND #4
	#6	((#1) OR #2) OR #5

Esta estrategia de búsqueda se adaptó a la sintaxis de búsqueda y a los términos Tesau-ro del resto de bases de datos mencionadas (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA Database, NHS EED Database y EMBASE).

En una segunda fase se diseñó una estrategia de búsqueda dirigida a identificar ensayos clínicos y estudios observacionales de calidad en *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE (accedida mediante PubMed) y EMBASE (accedida mediante Ovid). En esta etapa se usaron los siguientes filtros metodológicos para identificar estudios relevantes:

MEDLINE	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh]))
EMBASE	random:.tw. OR placebo:.mp. OR double-blind:.mp.

Del mismo modo que en la etapa anterior, se adaptaron las estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas más relevantes para identificar estudios que las actualizaran. Paralelamente se definieron diccionarios de términos relevantes para los diferentes aspectos abordados en las preguntas clínicas formuladas en la Guía GEICAM, recogidos en el anexo.

No se establecieron limitaciones idiomáticas para ejecutar las búsquedas, aunque la mayoría de los estudios que se consideran para formular las recomendaciones de la Guía han sido publicados en inglés, español, italiano y francés. La primera búsqueda se ejecutó en mayo de 2012 aunque durante todo el proceso de elaboración de la Guía GEICAM se revisaron las principales publicaciones en el campo de la oncología para identificar estudios relevantes que pudieran aportar datos de interés. Del mismo modo, en el momento de elaborar las diferentes preguntas clínicas se desarrollaron búsquedas específicas para delimitar el alcance de éstas. La última búsqueda se realizó en abril de 2014. El Grupo de expertos identificó, más allá de la fecha de búsqueda de la Guía, estudios relevantes de interés para el desarrollo de las preguntas clínicas que también fueron revisados.

Diccionarios de términos para el diseño de búsquedas en la identificación de estudios relevantes para las preguntas clínicas de la GPC de CMM

*****Breast cancer*****

(breast[tiab] or mamma[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR disease[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] or carcinoma*[tiab])

(metastas*[tiab] OR metastatic[tiab] OR stage 4[tiab] OR stage IV [tiab])

****HER2****

NEGATIVE:

negative[tiab]

HER2-[tiab]

HER-2[tiab]

HER2[tiab]

(HER2[tiab] OR HER-2[tiab] AND negative[tiab]) OR HER2-[tiab]

POSITIVE

(HER2[tiab] OR HER-2[tiab] AND positive[tiab]) OR HER2+[tiab]

*****Hormone receptors*****

((hormone*[tiab] AND receptor*[tiab]AND positi*[tiab]) OR (ER-positive[tiab] OR ERpositive[tiab])) AND ((advance*[tiab] OR metastas*[tiab] OR progression[tiab]) AND (breast[tiab] AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR disease[tiab]))) AND ((treatment*[tiab] OR therap*[tiab]) AND (endocrine[tiab] OR hormonal[tiab]))

((hormone*[tiab] AND receptor[tiab] AND (positive[tiab]) OR (ER-positive[tiab] OR ER positive[tiab] OR ER+[tiab]) OR (PR-positive[tiab] OR PR positive[tiab] OR PR+[tiab]))

*******Aromatase inhibitors*******

Aromatase inhibitors; Anastrozole; Exemestane; Letrozole; Tamoxifen; Clinical trials//
Aromatase inhibitor; metastatic breast cancer; systematic review

(aromatase[tiab] AND inhibitor*[tiab]) OR ((steroidal[tiab] or non-steroidal[tiab]) AND (aromatase[tiab] AND inhibitor*[tiab])) OR (Aminoglutethimide[tiab] OR Formestane[tiab] OR Rogletimide[tiab] OR Fadrozole[tiab] OR anastrozole[tiab] OR letrozole[tiab] OR exemestane[tiab])

*******Estrogen receptors*******

(tamoxifen[tiab] OR toremifene[tiab] OR fulvestrant[tiab]) OR (selective estrogen receptor modulator*[tiab] OR estrogen receptor modulator*[tiab]) OR (selective estrogen receptor down-regulators[tiab] OR estrogen receptor down-regulators[tiab])

*******Antiangiogenics - mTOR*******

(Angiogene*[tiab] AND Inhibitor*[tiab]) OR (humanized[tiab] and monoclonal[tiab] and antibody*[tiab] OR (Bevacizumab[tiab])

VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab)

sunitinib[tiab] OR motesanib[tiab] OR pazopanib[tiab] OR bevacizumab OR VEGFR[tiab]

(Angiogene*[tiab] AND Inhibitor*[tiab]) OR (humanized[tiab] AND monoclonal[tiab] AND antibody*[tiab]) OR (sunitinib[tiab] OR motesanib[tiab] OR pazopanib[tiab] OR bevacizumab[tiab]) AND ((advance*[tiab] OR metastas*[tiab] OR progression[tiab]) AND (*HER2* OR HER-2) AND breast[tiab] AND (cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR disease[tiab])) AND (((treatment*[tiab] OR therapy[tiab]) AND (endocrine[tiab] OR hormonal[tiab]))

sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR bevacizumab

mTOR - Everolimus - Temsirolimus

****treatment lines****

(advance*[tiab] OR progression[tiab] OR recurrence[tiab] OR relaps*[tiab])

resistanc*[tiab] hormonal treatment

sequential combination chemotherapy

****hormonal therapy****

(endocrine*[tiab] OR hormon*[tiab]) AND (treatment*[tiab] OR therap*[tiab])

Guía GEICAM de Práctica Clínica

GEICAM
investigación en
cáncer de mama

Avda. de los Pirineos, 7 1ª pl. ofic. 1-3
28703 San Sebastián de los Reyes
Madrid