

## Consenso mexicano de cáncer mamario. Manejo del cáncer de mama avanzado

Guadalupe Cervantes-Sánchez<sup>1</sup>, Tania Hernández-Barragán<sup>2</sup>, Fernando Aldaco<sup>1</sup>, Claudia Arce-Salinas<sup>3</sup>, Juan E. Bargallo-Rocha<sup>3</sup>, Verónica Bautista-Piña<sup>4</sup>, Mariana Chávez-MacGregor<sup>5</sup>, Georgina Garnica-Jaliffe<sup>6,7</sup>, Christian H. Flores-Balcázar<sup>8</sup>, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino<sup>9</sup>, Ana Lluch-Hernández<sup>10</sup>, Antonio Maffuz-Aziz<sup>11</sup>, Perla Pérez<sup>1</sup>, Víctor M. Pérez-Sánchez<sup>3</sup>, Adela Poitevin-Chacón<sup>12</sup>, Efraín Salas-González<sup>13</sup>, Enrique Soto-Pérez-de Celis<sup>8</sup>, Laura Torrecillas-Torres<sup>1</sup>, Vicente Valero-Castillo<sup>5</sup>, Yolanda Villaseñor-Navarro<sup>3</sup> y Jesús Cárdenas-Sánchez<sup>14\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Unidad de Radio-Neurocirugía, ISSSTE, Centro Médico de Occidente, Guadalajara, Jal.; <sup>3</sup>Servicio de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Departamento de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Departamento de Oncología Médica Mamaria, Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, Texas, EE.UU.; <sup>6</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital General de México, Ciudad de México, México; <sup>7</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Oncológico Internacional, Ciudad de México, México; <sup>8</sup>Departamento de Geriátrica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; <sup>10</sup>Departamento de Oncología Clínica, Hospital Clínico, Valencia, España; <sup>11</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; <sup>12</sup>Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; <sup>13</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México; <sup>14</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Colima, Colima, México

### Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en mujeres en todo el mundo. La décima actualización del Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (2023) es publicada por sus autores en diferentes artículos. El presente artículo incluye el manejo de cáncer de mama avanzado, el tratamiento sistémico adyuvante, el papel de la cirugía y la radioterapia en enfermedad metastásica y el seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer mamario en etapas avanzadas.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Metástasis. Consenso.

### Mexican breast cancer consensus. Management of advanced breast cancer

### Abstract

Breast cancer is the most common neoplasia, with the highest mortality in women worldwide. The tenth update of the Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2023) is published by its authors in different articles. This article includes the management of advanced breast cancer, the adjuvant systemic treatment, the role of surgery and radiotherapy in metastatic disease, and follow-up after treatment with curative intent. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management of advanced stages.

**Keywords:** Breast cancer. Metastatic. Consensus.

### \*Correspondencia:

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: [jesuscardenass@gmail.com](mailto:jesuscardenass@gmail.com)

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-12-2023

Fecha de aceptación: 20-12-2023

DOI: [10.24875/j.gamo.M23000258](https://doi.org/10.24875/j.gamo.M23000258)

Disponible en internet: 11-03-2024

Gac Mex Oncol. (ahead of print)

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables y cuyo tratamiento depende del sitio y el número de las metástasis, las características de la paciente, el inmunofenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos<sup>1</sup>.

En esta etapa de la enfermedad se ha observado una mejoría importante en la mediana de supervivencia, con rangos muy variables, dependiendo del inmunofenotipo<sup>2-4</sup>.

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

- Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global (SG).
- Paliar los síntomas relacionados con la enfermedad.
- Mantener una adecuada calidad de vida con buen estado funcional.

Los factores clínico-patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son<sup>1,3</sup>:

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y el estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Número y localización de metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta a este.
- Receptores hormonales (RH), *HER2* neu, mutaciones de *BRCA* 1 y 2 y expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (solo en triple negativo).
- Preferencias de la paciente.

En pacientes con etapas I a III y que posteriormente presentan recurrencia tumoral, se recomienda la evaluación de la extensión de la enfermedad metastásica incluyendo realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de RH y *HER2*, ya que se ha demostrado que hasta en un 30% de los casos cambia su inmunofenotipo<sup>5</sup>. También se recomienda evaluar la presencia de mutaciones germinales de *BRCA* 1 y 2 y la expresión de PD-L1 (solo en triple negativo) en vista de disponer de opciones terapéuticas aprobadas<sup>6,7</sup>. No se recomienda realizar otros biomarcadores.

El tratamiento se establece de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama:

- Cáncer de mama metastásico/recurrente con RH positivos *HER2* negativo.
- Cáncer de mama metastásico/recurrente con RH positivos *HER2* positivo.
- Cáncer de mama metastásico/recurrente con RH negativos *HER2* positivo.

- Cáncer de mama metastásico/recurrente triple negativo o con RH positivos *HER2* negativo no candidatas a hormonoterapia (*BRCA* positivo/negativo).

## Tratamiento sistémico

### Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y *HER2* neu negativo

La terapia endocrina más un inhibidor de CDK4/6 es el tratamiento de elección, debido a que se ha demostrado incremento de SG, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento<sup>8</sup>, además de mejoría de otros parámetros de eficacia, como supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta, incluyendo pacientes con enfermedad visceral. Sin embargo, en las pacientes con síntomas importantes y/o metástasis viscerales de progresión rápida (crisis visceral)<sup>1</sup> se recomienda quimioterapia como una opción debido a que produce mayores porcentajes de respuesta. La crisis visceral es una disfunción orgánica grave representada por síntomas y signos, estudios de laboratorio y enfermedad rápidamente progresiva. La crisis visceral no se refiere exclusivamente a la presencia de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral significativo que obliga a una terapia eficaz y de acción rápida, en particular si otra opción de tratamiento después de una ulterior progresión no es posible.

Para la toma de decisiones terapéuticas en este apartado es importante tomar en consideración los siguientes conceptos<sup>1</sup>:

- Resistencia endocrina primaria. Considerada para pacientes con recurrencia dentro de los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad, dentro de los primeros seis meses de la primera línea para enfermedad metastásica.
- Resistencia endocrina secundaria. Definida como recurrencia durante terapia endocrina adyuvante, después de los dos primeros años, recurrencia después de 12 meses de haber completado hormonoterapia adyuvante o progresión de la enfermedad en el contexto de enfermedad metastásica, posterior a seis meses de haber iniciado primera línea.

### Tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas

Debido a los beneficios de la terapia endocrina + otras terapias blanco en pacientes posmenopáusicas, se recomienda la ablación ovárica médica o quirúrgica en pacientes premenopáusicas, y tratarlas como posmenopáusicas<sup>1</sup>.

Un inhibidor de aromatasas más ribociclib, con ablación o supresión ovárica, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes premenopáusicas<sup>9</sup>.

El tamoxifeno como monoterapia es una opción en las pacientes que no acepten la supresión o ablación ovárica.

## Tratamiento hormonal en pacientes posmenopáusicas

### Primera línea

En pacientes con enfermedad metastásica *de novo* o enfermedad recurrente con resistencia endocrina secundaria, el tratamiento estándar es inhibidor de aromatasas + un inhibidor CDK4/610-13. Actualmente en México se dispone de palbociclib, ribociclib y abemaciclib; el ribociclib es el único inhibidor CDK4/6 que hasta el momento ha demostrado incrementar la SG<sup>10-14</sup>. Sin embargo la elección del tratamiento debe considerar también la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la disponibilidad y las preferencias del paciente.

Un inhibidor de la aromatasas (IA) es también una opción en pacientes para las que no se tenga disponibilidad de inhibidores CDK4/6<sup>15</sup>.

Otra posibilidad adicional de primera línea es el fulvestrant, principalmente en pacientes con ausencia de metástasis viscerales<sup>16</sup>.

### Segunda línea

Si las pacientes ya recibieron un IA no esteroideo (anastrozol/letrozol) o presentan progresión durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideo, la primera opción de tratamiento es:

- Fulvestrant más inhibidor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib), siempre y cuando no se hubiera usado este último en la primera línea<sup>14-20</sup>.

Otras opciones:

- Exemestano más everolimús<sup>21,22</sup>.
- Exemestano<sup>22,23</sup>.
- Fulvestrant<sup>24</sup>.
- Fulvestrant más everolimús<sup>25</sup>.

### Tercera línea

La tercera línea dependerá de la primera y segunda líneas recibidas. Hasta el momento no existe una secuencia estándar.

Abemaciclib monodroga es una opción de tratamiento de tercera línea, en pacientes que no han recibido

inhibidor CDK4/6 en líneas previas, ya sea con tratamiento endocrino o quimioterapia<sup>26</sup>.

De estar disponible, trastuzumab/deruxtecán es una opción de tercera línea en pacientes con RH positivos y *HER2* neu bajo (definido con escala 1 + o 2 ++ por inmunohistoquímica y con hibridación *in situ* negativa)<sup>27</sup>.

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia y que progresan con una primera línea, deberá intentarse una segunda, tercera e incluso cuartas líneas hormonales dependiendo del fármaco utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral, lo que significa la posibilidad de supervivencia libre de quimioterapia, con mejor calidad de vida. En caso de resistencia comprobada al manejo hormonal, deberá cambiarse a quimioterapia.

Para las pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio se sugiere continuar con hormonoterapia de mantenimiento y el fármaco elegido se administrará hasta la progresión<sup>1</sup>.

## Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales positivos y *HER2* neu positivo (triple positivo)

El tratamiento recomendado es la quimioterapia asociada a terapia anti-*HER2* debido al incremento en la SG demostrado (ver sección de Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales negativos y *HER2* neu positivo)<sup>1,28</sup>.

En pacientes con respuesta completa y/o que presenten una toxicidad limitante de dosis, es posible suspender la quimioterapia y continuar con el bloqueo anti-*HER2* en combinación con terapia endocrina (monodroga)<sup>1</sup>.

En pacientes posmenopáusicas no candidatas a quimioterapia, con alta expresión de RH, *de novo* o con un periodo libre de enfermedad largo y ausencia de enfermedad visceral, podría utilizarse el doble bloqueo anti-*HER2* (trastuzumab/lapatinib o pertuzumab/trastuzumab) en combinación con un inhibidor de aromatasas no esteroideo, esta estrategia demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP), pero no en SG. La terapia anti-*HER2* (trastuzumab o lapatinib) con terapia endocrina es otra alternativa, considerando que tiene una mediana de SLP menor<sup>29-32</sup>.

## Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales negativos y *HER2* neu positivo

Para decidir el manejo es importante estratificar a los pacientes con base en la exposición previa a terapias anti-*HER2* y el tiempo transcurrido entre la última dosis

de terapia anti-*HER2* y la recurrencia o progresión de la enfermedad<sup>28</sup>.

### Primera línea

El tratamiento estándar para pacientes en etapa IV *de novo* o expuestos a terapia anti-*HER2* durante la neo/adyuvancia y con más de 12 meses de SLE, es docetaxel o paclitaxel en combinación con un doble bloqueo anti-*HER2* basado en trastuzumab y pertuzumab, ya que ha demostrado claramente un beneficio en la SG, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas<sup>33,34</sup>.

En pacientes que no pueden recibir pertuzumab debe considerarse la combinación de trastuzumab más taxano o vinorelbina como una alternativa<sup>35,36</sup>.

Si un paciente expuesto a terapia anti-*HER2* durante la neo/adyuvancia presenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en un periodo menor a seis meses de finalizada su última dosis, es recomendable utilizar trastuzumab/deruxtecán o en ausencia pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1)<sup>37,38</sup>.

### Segunda línea y posteriores

No se recomienda el uso de pertuzumab más allá de la progresión a la primera línea de tratamiento<sup>39</sup>.

En pacientes previamente tratadas con un esquema basado en trastuzumab y con progresión de la enfermedad, el tratamiento indicado es trastuzumab/deruxtecán o en ausencia T-DM1<sup>37,38</sup>.

En pacientes que no pueden recibir trastuzumab/deruxtecán o T-DM1, debe considerarse la opción de continuar con trastuzumab en combinación con un agente de quimioterapia. Los esquemas mencionados previamente y el doble bloqueo con trastuzumab/lapatinib pueden ser utilizados en tercera línea y subsecuentes de forma indistinta<sup>39,40</sup>.

En todas las pacientes se recomienda mantener el bloqueo con terapia anti-*HER2* durante todas las fases del tratamiento antineoplásico, excepto en los casos en que esté contraindicado, ya que está demostrado su impacto en el control de la enfermedad<sup>28,41-43</sup>.

### Cáncer de mama metastásico/recurrente triple negativo o con receptores hormonales positivos *HER2* negativo no candidatas a hormonoterapia (*BRCA* positivo/negativo)

En todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo se debe realizar de forma sistemática la

determinación de variantes patogénicas germinales de *BRCA*, así como determinación de PD-L1<sup>44</sup>.

La elección del tratamiento debe tomar en cuenta la terapia adyuvante previa (Tabla 1) y el intervalo libre de recurrencia. En pacientes con un intervalo mayor de un año es posible evaluar la reinducción de fármacos. Para pacientes con tumores triple negativo, una opción de tratamiento es la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema o secuencia específicos<sup>1,44,45</sup>. Los estudios que evaluaron el uso de pembrolizumab más quimioterapia o sacituzumab/govitecán demostraron una mayor eficacia e incremento en la SG vs. quimioterapia<sup>46,47</sup>.

### Quimioterapia de primera línea: ¿en combinación o secuencial?

No se recomienda poliquimioterapia de forma estándar. Se prefiere el tratamiento con fármacos como monodroga y de forma secuencial, debido a su mejor tolerancia y menor deterioro en la calidad de vida. El uso de poliquimioterapia puede ser considerado en pacientes con buen estado funcional en las que se busca una rápida respuesta o paliación de síntomas y/o en caso de crisis visceral y/o en los casos en que se considere que la expectativa de vida solo permite una oportunidad de tratamiento<sup>1,38,48,49</sup>.

La piedra angular de la quimioterapia de primera línea se basa en antraciclinas y taxanos. En pacientes previamente expuestas, las opciones de tratamiento incluyen: capecitabina, gemcitabina, vinorelbina o eribulina (Tabla 1).

En caso de que se elija una combinación se recomienda un taxano (paclitaxel o docetaxel) más capecitabina o gemcitabina. Ambos esquemas se han asociado con mayores tasas de respuestas e intervalo libre de progresión vs. taxano como monodroga<sup>49-55</sup>. La eficacia de ambos esquemas es similar y la elección dependerá de las características de cada paciente y los recursos disponibles.

El nab-paclitaxel está indicado en pacientes con falla a una línea previa de quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica o contraindicación a paclitaxel. En el caso de elegir paclitaxel, se recomienda de forma semanal<sup>56,57</sup>. Nab-paclitaxel está indicado en pacientes con falla a un esquema previo de quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica o en pacientes con contraindicación a paclitaxel<sup>58</sup>. La eribulina es el único fármaco que ha demostrado impacto en SG

**Tabla 1.** Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER2 neu negativo no candidato a hormonoterapia

Adyuvancia				
	No recibió	Con taxano+antraciclina	Con taxano	Con antraciclina
1.ª línea	Esquema basado en: – Antraciclina – Taxano*	– Capecitabina – Eribulina – Gemcitabina – Vinorelbina – Sales platinadas†	Esquema basado en: – Antraciclina	Taxano ± – Capecitabina – Gemcitabina
2.ª línea	De acuerdo con el tratamiento utilizado previamente			
3.ª línea	De acuerdo con el tratamiento utilizado previamente			

\*Se incluye docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel.

†Solo en tumores triple negativos.

en pacientes previamente tratados con taxanos/antraciclina en población con tumores triple negativo<sup>59,60</sup>.

La elección del tratamiento depende de las características de las pacientes, la tolerancia y respuesta a tratamientos previos, así como de la disponibilidad<sup>1,44</sup>.

### SALES DE PLATINO

Existen estudios que muestran la efectividad del platino y sus derivados en tumores triple negativo<sup>59-62</sup>. El estudio TNT, un ensayo fase III, evaluó el uso de docetaxel vs. carboplatino y mostró no superioridad de la sal platinada. En población triple negativa no seleccionada (*BRCA* mutación germinal vs. mutado), sin embargo, en la población con mutación germinal *BRCA* presente se observó una superioridad en la supervivencia libre de progresión a favor de carboplatino<sup>62</sup>. Aunque las sales de platino no se recomiendan como terapia de primera línea en población no seleccionada, puede representar una opción en población con mutación germinal de *BRCA*<sup>61-63</sup>.

### BEVACIZUMAB

El uso de bevacizumab más un agente de quimioterapia incrementa el control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión, pero no impacta en la SG como terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico<sup>64-69</sup>. Es una opción de tratamiento utilizar bevacizumab más taxano en pacientes con tumores triple negativo o en aquellas con RH positivos, que cursan con una evolución clínicamente agresiva y se consideran candidatas a quimioterapia de primera línea.

### INMUNOTERAPIA

Pembrolizumab más quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina más carboplatino) en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado que expresan PD-L1 (puntuación positiva combinada [CPS] > 10%/clona IHC 22C3 pharmDx), como terapia de primera línea demostró ser superior vs. quimioterapia en SG y supervivencia libre de progresión<sup>7,46</sup>.

### INHIBIDORES DE LA POLI(ADP)-RIBOSA POLIMERASA (PARP)

En pacientes con cáncer de mama y variantes patogénicas germinales de *BRCA*, el olaparib y el talazoparib demostraron impacto en la supervivencia libre de progresión, por lo que pueden ser considerados una opción de tratamiento<sup>70-72</sup>.

### ANTICUERPOS CONJUGADOS

#### Sacituzumab/govitecán

En pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas, el uso de sacituzumab/govitecán incrementó la supervivencia libre de progresión y SG, por lo que debe ser considerado una opción de tratamiento<sup>47</sup>.

#### Trastuzumab/deruxtecán

En pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas, con expresión con *HER2* baja y RH negativos, está indicado el uso de trastuzumab/deruxtecán<sup>27</sup>.

## Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no se ha definido por completo. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede incrementar el intervalo libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia<sup>73,74</sup>.

En la práctica clínica se recomienda continuar la quimioterapia hasta la progresión o toxicidad, dependiendo del fármaco aplicado (intravenoso frente a oral), las dosis máximas acumuladas y el impacto en la calidad de vida de las pacientes.

## Bisfosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa$ B (RANKL) en metástasis óseas

Tanto los bisfosfonatos como los inhibidores del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) permiten mejorar los resultados en el manejo de las metástasis óseas, la hipercalcemia maligna y la salud ósea al reducir la osteopenia u osteoporosis secundarias al tratamiento sistémico<sup>73-77</sup>.

Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento, ya sea con denosumab (120 mg subcutáneo cada 4 semanas)<sup>79</sup> o con ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa en 15 minutos) cada tres a cuatro semanas<sup>78-81</sup>.

- La duración total del tratamiento con bisfosfonatos debe ser hasta de dos años.
- El ácido zoledrónico puede aplicarse cada tres a cuatro semanas o cada tres meses, desde un inicio<sup>82</sup>.
- Después de un año de tratamiento y en caso de enfermedad estable, se recomienda la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas durante el segundo año<sup>83</sup> y después reconsiderar su uso según la actividad de las metástasis óseas.
- No se conoce la duración óptima del tratamiento con denosumab.

Las recomendaciones generales con el uso de bisfosfonatos e inhibidores de RANKL son las mismas que en adyuvancia.

## Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

El tratamiento estándar del cáncer de mama en estadio IV se enfoca en todos sus escenarios posibles hacia un terreno paliativo, en el cual se incluye quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias blanco, dejando el papel de la cirugía solo para prevención o tratamiento de síntomas locales<sup>84</sup>,

sin embargo en los últimos 20 años diversos centros en todo el mundo han publicado series de pacientes con cáncer de mama metastásico que experimentaron resección en varios sitios (hígado, cerebro, pulmón), reportando resultados favorables<sup>85</sup> principalmente en aquellas con metástasis al momento del diagnóstico. De hecho, la mediana de SG del cáncer de mama metastásico casi se ha triplicado de 13 meses en 1985 a 33 meses en 2016, gracias al tratamiento multimodal<sup>86,87</sup>. En contraste, en 2022 se publicaron los resultados del protocolo NCT02364557, en donde se demostró que la adición de terapias locales al manejo sistémico no mejoró el periodo libre de enfermedad ni la SG en pacientes con enfermedad metastásica, incluso con patología oligometastásica<sup>88</sup>.

## Resección de enfermedad metastásica

### METÁSTASIS HEPÁTICAS

El hígado representa, como único sitio de metástasis a distancia, solo el 10% de los casos, por lo que la resección hepática ha tenido un papel limitado en el tratamiento, ya que lo más frecuente es que se acompañen de metástasis a otro nivel<sup>89</sup>. Se ha reportado que la tasa de supervivencia a cinco años después de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas, combinado a la terapia sistémica, oscila entre el 40 y el 61%. Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad postoperatoria inferior al 6% y una morbilidad entre el 0.8 y el 5.4% en centros de referencia<sup>90</sup>. Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con láser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a cinco años del 27 al 41%<sup>90</sup>.

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia<sup>91</sup>. Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el tamaño de las lesiones (> 5 cm), el estatus de los RH negativos, pobre respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad menor a un año después de la resección primaria de cáncer de mama<sup>92</sup>.

### METÁSTASIS PULMONARES

La enfermedad metastásica es frecuentemente generalizada y en pocas ocasiones está solo localizada

a nivel pulmonar. En una serie de 13,502 pacientes con cáncer de mama en la Clínica Mayo se encontraron apenas 60 (0.4%) con metástasis pulmonares aisladas, de los cuales 40 fueron llevados a cirugía<sup>93</sup>.

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares puede realizarse con morbilidad y mortalidad bajas, ya sea realizada por toracotomía o por cirugía toracoscópica asistida por video. El análisis de series de casos ha establecido los siguientes criterios de selección quirúrgica bien aceptados:

- La enfermedad primaria está bajo control.
- Metástasis limitadas al pulmón y pleura.
- Capacidad de extirpar por completo la enfermedad metastásica (R0).
- Reserva fisiológica pulmonar para tolerar el procedimiento planificado<sup>94</sup>.

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares es que el intervalo libre de enfermedad, entre el manejo inicial del primario y la aparición de metástasis pulmonares, impacta muy significativamente en la supervivencia. El intervalo libre de enfermedad de más de 36 meses a la recurrencia ha logrado supervivencias a cinco años de hasta el 75% en lesiones únicas llevadas a resección y tratamiento sistémico<sup>95</sup>.

Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los RH positivos, *HER2* neu positivo y metástasis solitarias. Como en el caso de las metástasis hepáticas, las pacientes con lesiones únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado deben considerarse candidatas a metastasectomía pulmonar.

### **METÁSTASIS CEREBRALES**

El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente están asociadas a tumores con RH negativos, *HER2* positivo, pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado<sup>96</sup>. Las pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento tienen un pronóstico de supervivencia de uno a dos meses, la cual se incrementa hasta seis meses en las que reciben radioterapia y cuando está indicada la cirugía puede incluso llegar hasta 16 meses<sup>97</sup>.

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas, tamaño < 5 cm, ausencia de metástasis extracraneales y sobre todo pacientes con adecuado estado funcional. La resección paliativa de estas lesiones está indicada para mejorar los síntomas que presente la paciente o como urgencia para mantener la vida de esta.

### **OTROS SITIOS METASTÁSICOS**

Este grupo es menos estudiado y en general no ha mostrado beneficio en la supervivencia. Un ejemplo es el de las metástasis óseas; según varios reportes, en esas pacientes la resección quirúrgica no ha mostrado mejoría en el pronóstico<sup>98</sup>, siendo la radioterapia la modalidad paliativa de elección. Por otra parte, algunos estudios han reportado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia con incremento de la supervivencia<sup>99</sup>. Menos estudiadas aún por su baja frecuencia son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales; en estos casos no se recomienda la resección, salvo en situaciones de paliación de síntomas.

### **Resección del tumor primario en enfermedad metastásica**

Este es un escenario clínico donde las controversias son aún mayores, ya que la gran mayoría de los datos actualmente disponibles derivan de ensayos retrospectivos. Las conclusiones de algunos metaanálisis y otras publicaciones apuntan a un beneficio de SG de la resección del tumor primario en el cáncer de mama metastásico *de novo*. En estos estudios, las mujeres a las que se les ofreció la resección del tumor primario eran predominantemente más jóvenes, con mejor estado funcional y con menos carga metastásica, lo que introdujo el riesgo de sesgo de selección<sup>100-105</sup>. Otros estudios, no obstante, también retrospectivos, no han mostrado beneficio derivado de la resección del tumor primario en este contexto<sup>106-108</sup>.

A la fecha se dispone de la información de cuatro estudios prospectivos aleatorizados, uno de ellos (Protocolo MF07-01) asignó aleatoriamente a los pacientes al momento de la presentación entre cirugía primaria vs. no cirugía, inicialmente no informó diferencias en la supervivencia a los tres años, sin embargo, con un seguimiento más prolongado de cinco años, la mediana de supervivencia mejoró significativamente para los pacientes que recibieron terapia local<sup>108</sup>. En el 2021 presentó una actualización del seguimiento a 10 años reportando una mediana de supervivencia de 46 meses para el grupo de cirugía vs. 35 meses para el grupo de terapia sistémica sola. Las controversias a este ensayo fueron un desequilibrio entre los brazos, ya que el grupo propuesto para la cirugía tenía pacientes más jóvenes, con mayor frecuencia ER positivos y *HER2* negativos, y con metástasis óseas únicas, factores que podrían haber tenido un impacto en el resultado. Los

otros tres estudios no han demostrado algún impacto en SG, del manejo local del tumor primario en cáncer de mama metastásico<sup>109-112</sup>.

Además de estos cuatro estudios ya mencionados, en el año 2021 se publicó el estudio prospectivo BO-MET MF1401, en el cual se segmenta la realización de la cirugía del tumor primario previo al manejo médico de elección en pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, encontrándose en un seguimiento a tres años que el manejo locorregional prolonga la SG y disminuye la recurrencia locorregional<sup>113,114</sup>.

Recientemente se publicó un estudio retrospectivo en el cual, mediante un análisis de partición recursiva, se agruparon los pacientes en tres grupos de acuerdo con sus factores pronóstico, adecuadamente balanceados. Se observó que todos los pacientes se beneficiaron de la cirugía, con una mediana de SG, cirugía vs. no cirugía de 72.7 vs. 42.9 meses, 47.3 vs. 30.4 meses, 23.8 vs. 14.4 meses (todos  $p < 0.001$ ) en la subdivisión por grupos I, II y III, respectivamente<sup>114</sup>. Por lo tanto, parece ser una alternativa razonable que puede ser discutida con aquellas pacientes con características clínicas favorables como un buen estado general, menores de 55 años, enfermedad con RH positivos, *HER2* neu negativo, volumen tumoral limitado, predominantemente con metástasis óseas, sin metástasis cerebrales y en las que se considere poder obtener márgenes negativos independientemente del tipo de cirugía realizada que debe incluir forzosamente el control del primario y de la axila, debiéndose valorar el uso de radioterapia locorregional posterior a esta e incluso la reconstrucción mamaria, ya sea inmediata o diferida, individualizando el caso y discutiéndose todos estos puntos en un grupo multidisciplinario y con la paciente<sup>115-119</sup>.

Wang et al. evaluaron en un estudio retrospectivo el beneficio añadido de la radioterapia en pacientes etapa IV *de novo* llevadas también a mastectomía en donde incluyeron a 1,458 analizadas, divididas en dos grupos adecuadamente balanceados, en donde el grupo con radioterapia añadida tuvo una mejoría en el pronóstico de sobrevida cáncer-específica y SG (*hazard ratio* [HR]: 0.739, intervalo de confianza del 95% [IC95%: 0.619-0.884,  $p = 0.001$  y HR: 0.744, IC95%: 0.628-0.8810,  $p = 0.001$ , respectivamente)<sup>120</sup>.

### **Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica**

En este escenario clínico no hay controversia: la cirugía está indicada en pacientes con tumor fungante, ulcerado o hemorrágico, y tiene la finalidad de mejorar

la calidad de vida, sin esperar impacto en supervivencia. En caso de tumores primarios no resecables, se puede considerar radioterapia paliativa<sup>121</sup>.

### **Radioterapia en enfermedad metastásica**

Su tratamiento distingue tres grupos, de acuerdo con diferentes características: a) pacientes con buenas condiciones generales, tumor primario controlado y enfermedad confinada a tres sitios o menos; b) mal estado funcional o diseminación metastásica extensa en quienes se requiere la paliación de síntomas como sangrado, infección, dolor o compresión, y c) los que requieren control local por sangrado, infección o dolor.

### **Radioterapia torácica en pacientes con enfermedad metastásica de novo**

Se ha reportado mejoría en control local y supervivencia libre de progresión en pacientes que se someten a radioterapia con o sin cirugía, menores de 55 años, subtipos molecular RH positivo *HER2* negativo, RH positivo *HER2* positivo con metástasis óseas y hepáticas limitadas, tumores de bajo grado, buen estado funcional y respuesta parcial o completa al tratamiento sistémico<sup>122,123</sup>.

### **Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica**

En metástasis asintomáticas de alto riesgo ( $> 2$  cm, lesiones en cadera o articulación sacroilíaca, huesos largos con afección  $> 1/3$  de la cortical, sitios de unión en columna C7-T1, T12-L1, L5-S1 o enfermedad vertebral con afección de elementos posteriores), la irradiación profiláctica con los esquemas convencionales ha demostrado mejorar la SG con disminución en los eventos esqueléticos en ensayos fase II<sup>124</sup>. Los esquemas que se utilizan son 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en cinco sesiones e idealmente 8 Gy en dosis única. Puede considerarse reirradiación en caso de persistencia de los síntomas<sup>125</sup>.

En metástasis óseas complicadas (compresión medular o síndrome de cauda equina) se prefiere la dosis única de 8-10 Gy en pacientes no candidatos a cirugía y esquemas más largos posterior a descompresión quirúrgica<sup>126</sup>.

### **Metástasis cerebrales**

En pacientes con metástasis cerebral única, primario controlado a nivel extracraneal y buen estado



funcional, las opciones de tratamiento incluyen: resección quirúrgica con radiocirugía a la cavidad, radiocirugía intracraneal dosis única 20-24 Gy en lesiones < 2 cm, 18 Gy para 2-3 cm o radioterapia estereotáctica hipofraccionada en lesiones > 3 cm en caso de que estas técnicas estén disponibles, o radioterapia a encéfalo total con o sin preservación de hipocampos y con o sin memantina<sup>127,128</sup>.

En enfermedad cerebral limitada, la radiocirugía es una opción en caso de < 5 lesiones < 2 cm de diámetro con menos de 15 cc de volumen tumoral<sup>129</sup>.

En caso de > 5 lesiones se utiliza la radioterapia a encéfalo total con o sin preservación hipocampal en dosis de 30 Gy en 10 fracciones, con o sin memantina<sup>130</sup>.

### **Radioterapia estereotáctica corporal en enfermedad oligometastásica**

Definida por 1-5 lesiones detectables por imagen<sup>130</sup>. En cáncer de mama, las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas, son las más comunes<sup>131</sup>.

### **Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis óseas y vertebrales**

Las indicaciones de radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en columna son: Karnofsky Performance Status (KPS) > 60, lesión única o múltiple ( $\leq 2$  vértebras consecutivas o hasta tres sitios no contiguos), sin datos de compresión medular ni fractura patológica, tumor residual o recurrente posterior a cirugía y con un intervalo libre de enfermedad mayor de seis meses en casos de reirradiación<sup>132</sup>.

En metástasis óseas no vertebrales la SBRT podría ser de utilidad en personas premenopáusicas con tumor primario controlado, adecuada respuesta a tratamiento sistémico, intervalo libre de enfermedad > 12 meses, metástasis dolorosas y subtipos moleculares de alto riesgo, no así en RH positivo y *HER2* negativo<sup>89,133</sup>.

### **Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis hepáticas**

Indicada en pacientes no candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía. Los criterios para ofrecer esta técnica incluyen: adecuado funcionamiento hepático, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2, enfermedad extrahepática ausente o estable, 1-5 lesiones con diámetro máximo de 10 cm en conjunto y volumen hepático sano > 700 cc. La quimioterapia debe suspenderse al menos tres semanas

antes del procedimiento y debe reiniciarse dos semanas después de este<sup>134,135</sup>.

### **Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis pulmonares**

Se indica en lesiones pequeñas con volumen < 11 cc y alcanzando una dosis biológica equivalente (BED)  $\geq 100$  Gy con una función respiratoria adecuada<sup>136</sup>.

### **Radioterapia para control de síntomas**

Se ofrece con esquemas hipofraccionados en casos de dolor, secreción fétida y enfermedad voluminosa, sangrado tumoral, urgencias oncológicas y carcinomatosis meníngea<sup>137</sup>.

### **Evaluación y manejo de la recurrencia locorregional**

La enfermedad recurrente exclusivamente en la mama o en la axila ipsilateral es un evento que se observa con una frecuencia menor al 10%, que puede suceder después de una cirugía conservadora o una mastectomía, ya sea en ambos casos con tratamiento axilar ipsilateral o sin él, seguidas o no de radioterapia total a la mama<sup>138</sup>. Inicialmente debe establecerse la extensión de la recurrencia, esto es si hay enfermedad a distancia o no. La distinción de enfermedad puramente recurrente o segundos primarios toma en cuenta factores clásicos como los de Warren, además de considerar cuadrante de la lesión, perfil de expresión hormonal, incluso genético, que puede verse modificado según el tratamiento previo<sup>139</sup>.

Deben realizarse mamografía/ultrasonido y evaluación de la extensión (solo local, regional y/o a distancia). En caso de enfermedad a distancia, se procede a las recomendaciones de enfermedad metastásica. Los estudios para descartar enfermedad a distancia son la tomografía por emisión de positrones, la gammagrafía ósea o la tomografía computarizada.

El manejo de la enfermedad recurrente debe considerar que este evento en sí es un predictor de enfermedad a distancia y un factor pronóstico adverso, por lo que el tratamiento sistémico deberá considerarse en cualquiera de sus formas.

### **Manejo quirúrgico**

Es imprescindible un abordaje multidisciplinario sobre el manejo de la recurrencia locorregional, acorde al tratamiento inicial del primario.

Las pacientes con mastectomía previa y con recurrencias en la pared torácica pueden ser llevadas a resección local. La mayoría se presentan en la piel y tejido subcutáneo, aunque las recurrencias a pared torácica pueden ocurrir en alrededor del 59% de los casos<sup>140</sup>. La resecabilidad dependerá de la extensión a la piel, posibilidad de cobertura de tejidos blandos y afectación de estructuras óseas. En las recurrencias locales aisladas que se consideren operables, es preferible el cierre primario simple o avance de colgados tras la resección amplia; cuando esto no es posible, se recomienda el uso de injertos de piel o transferencia de tejido autólogo debiendo considerar siempre que las reconstrucciones en un campo previamente radiado se asocian a una mayor tasa de complicaciones<sup>141</sup>.

Por otra parte, en pacientes tratadas previamente con cirugía conservadora que presentan recurrencia local, aunque la mastectomía es aceptada como el manejo estándar en la recurrencia ipsilateral de cáncer de mama, en casos seleccionados, cuando las recurrencias son pequeñas y la relación mama: tumor lo permita, se puede considerar una segunda cirugía conservadora, siempre y cuando sea posible la aplicación de reirradiación. El estudio NRG Oncology/RTOG 1014, que incluyó pacientes con recurrencias locales de 3 cm o menores, sucedidas a un año o más después del tratamiento conservador inicial, confirmado como unicéntrico, con la evaluación mediante resonancia magnética preoperatoria, demostró que una segunda cirugía conservadora con reirradiación parcial a la mama permite conservación de esta con bajos índices de recurrencia locorregional (5.2% a 5 años). Las recurrencias localizadas en un cuadrante distinto o fuera del lecho quirúrgico inicial o con una histología diferente pueden representar un nuevo primario<sup>142</sup>.

Las recurrencias axilares suelen afectar a los ganglios restantes y también pueden aparecer dentro de la grasa o el tejido conectivo de la axila. La determinación de la afección ganglionar previa y la extensión de la cirugía axilar previa es la clave del manejo posterior. Si se realizó disección axilar inicialmente, entonces la cirugía tendrá como objetivo la resección del tumor recurrente solamente; por el contrario, si se realizó biopsia de ganglio centinela (GC) o una linfadenectomía limitada (menor de 6 a 8 ganglios), entonces estará indicada una disección axilar completa, considerando que puede aumentar la probabilidad de linfedema, siendo la reestadificación axilar con disección de los niveles I y II el manejo estándar en este escenario. Sin embargo, la realización de GC posterior a cirugía axilar previa es posible, presentándose que la tasa de identificación

varía del 66 al 71%<sup>4</sup> y la localización de GC no axilares aumenta hasta el 43%<sup>142</sup>, aunque la tasa de GC positivo parece ser baja (8%). La tasa de falsos negativos es del 9.4% y la exactitud del procedimiento es del 97.1%. Se sugiere utilizar más de una técnica de identificación (colorante, radiotrazador, magnético, etc.) y considerar el posible drenaje extraaxilar. El mapeo linfático inverso se ha descrito como un medio alternativo para identificar y preservar los linfáticos y los ganglios que drenan del brazo en este tipo de pacientes<sup>142</sup>.

## Manejo con radioterapia

La decisión de ofrecer reirradiación en pacientes con recurrencia locorregional debe ser multidisciplinaria, tomando en cuenta la extensión de la enfermedad y manejo previo a la zona. En estos casos existe información que favorece la realización de una segunda cirugía conservadora con radioterapia parcial acelerada de mama como método de reirradiación<sup>143</sup>.

## Manejo sistémico

En mujeres con recurrencia local y después de que se haya realizado una resección completa de la enfermedad, la administración de tratamiento adyuvante ha mostrado una mejoría en supervivencia libre de enfermedad y global en todas las pacientes, con un mayor beneficio en el grupo de mujeres con RH negativos<sup>144</sup>. Al igual que en la recurrencia a distancia se recomienda, de ser posible, contar con una reevaluación del subtipo tumoral para determinar el mejor tratamiento sistémico recomendable, de acuerdo con el manejo previo, tiempo a la recurrencia y a las características de la paciente.

## Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa y en enfermedad metastásica

### Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia y radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y control denominada seguimiento. Los objetivos del seguimiento son: detectar recurrencias y cáncer de mama contralateral, evaluar y tratar complicaciones relacionadas con el tratamiento (p. ej., osteoporosis, segundos primarios), motivar a la paciente a continuar terapia endocrina y tratar sus efectos secundarios.

**Tabla 2.** Recomendaciones para el seguimiento

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	Primeros 2 años cada 3 a 4 meses Tercero a quinto años cada 6 meses A partir del quinto año, anual
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	Anual
Marcadores tumorales	No se recomiendan
TC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepáticas	Solo si hay sintomatología específica
Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.)	Seguir guías de detección temprana
Instrucciones a la paciente sobre ejercicio, actividad física y control de peso. Evaluar e impulsar la adherencia a la terapia endocrina y vigilar/tratar sus posibles eventos adversos. Hacer énfasis en el uso de métodos anticonceptivos (de barrera o definitivo)	En cada consulta

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

**Tabla 3.** Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica

Evaluación	Basal	Quimioterapia	Terapia endocrina
Evaluación de síntomas	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
Examen físico	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
BH+PFH, QS	Sí	Cada 2-4 ciclos	Cada 2-6 meses
TC tórax-abdomen-	Sí	Cada 4 ciclos	Cada 4-6 meses
Pelvis	Opcional	Opcional	Opcional

BH: biometría hemática; PFH: pruebas de función hepática; QS: química sanguínea; TC: tomografía computarizada.

En la [tabla 2](#) se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes. Es importante destacar que la aparición de metástasis luego del tratamiento primario adecuado es ajena al accionar médico; además, anticipar el diagnóstico de la recaída no aumenta la supervivencia ni la calidad de vida.

### **Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica**

El objetivo es detectar progresión de la enfermedad, evitar toxicidad o el uso de un tratamiento ineficaz, así

como la optimización de recursos. La reevaluación de la paciente está también indicada si hay deterioro, incremento de síntomas o aparición de nuevos signos, independientemente del intervalo transcurrido desde el control previo ([Tabla 3](#)).

### **Conclusiones**

Se han hecho importantes avances en el manejo del cáncer de mama metastásico. Uno de los más trascendentes es el mejor conocimiento de la biología tumoral, lo que crea nuevos paradigmas de tratamientos específicos de acuerdo con cada subtipo biológico. Es

imperativo realizar biomarcadores en todas las pacientes, con el objetivo de tomar la mejor decisión terapéutica de forma individualizada. Si bien la piedra angular es la terapia sistémica, el manejo debe ser multidisciplinario, requisito indispensable para el tratamiento óptimo, que cuente con el apoyo de terapias locorregionales y tratamientos de soporte tempranos. El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable; sin embargo, con las estrategias adecuadas se ha logrado incrementar la supervivencia libre de progresión y global con calidad de vida.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
2. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky062.
3. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today.* 2016;46(7):821-6.

4. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer results from the prospective German TMK cohort study. *Breast.* 2017;34:122-30.
5. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):277-89.
6. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33.
7. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817-28.
8. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors with survival in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2020312.
9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15.
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-36.
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
12. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46.
13. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:5.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-50.
15. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(18):1285-91.
16. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997-3005.
17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.
18. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2 advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
19. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
20. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72.
21. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2357-62.
22. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahnoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
23. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2234-44.
24. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo-controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664-70.

25. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PrE0102. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1556-63.
26. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2 metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218-24.
27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in the previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
28. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast cancer version 1.2023 [Internet]. NCCN; 2023. Disponible en: www.nccn.org
29. 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(33):5538-46.
30. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
31. Arpino G, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Easton V, Schuhmacher C. Abstract S3-04: primary analysis of PERTAIN: a randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2017;77:S3-04-S3-04.
32. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):741-8.
33. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
34. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-19.
35. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. 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;23(19):4265-74.
36. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):264-71.
37. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
38. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105-17.
39. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Láng I, Tomasello G, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3030-8.
40. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
41. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. 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.
42. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999-2006.
43. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
44. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast cancer version 4.2022 [Internet]. NCCN; 2022 [acceso el 11/01/2023]. Disponible en: www.nccn.org
45. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3307-29.
46. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusuf MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(3):217-26.
47. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
48. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(2):CD003372.
49. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, 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.
50. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, 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(12):2812-23.
51. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3950-7.
52. Blum JL, Dees EC, Chacko A, Doane L, Ethirajan S, Hopkins J, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4384-90.
53. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. 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.
54. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:570.
55. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Diéras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(4):536-42.
56. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1642-9.
57. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69-74.
58. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-803.
59. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
60. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, 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(9769):914-23.
61. Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Ghersi D, et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003374.
62. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res.* 2015;75(9\_Supplement):S3-01.
63. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628-37.

64. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
65. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, 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;28(20):3239-47.
66. Robert NJ, Diéras V, Glaspy 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 for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1252-60.
67. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, Dieras V, Perez Zon E. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2010;28(15\_Suppl):1005.
68. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2773-80.
69. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2361-9.
70. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66.
71. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-63.
72. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1526-35.
73. Gennari A, Sormani M, Bruzzi P, Wilcken N, Nanni O, Fomier A. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(15\_Suppl): 1067.
74. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144-9.
75. Angelucci A, Alessi E. Molecular pathology of cancer. Metastasis: suggestions for future therapy. En: Bologna M, editor. *Biotargets of cancer in current clinical practice.* Springer; 2012. pp. 469-515.
76. Kremer R, Gagnon B, Meguerditchian AN, Nadeau L, Mayo N. Effect of oral bisphosphonates for osteoporosis on development of skeletal metastases in women with breast cancer: results from a pharmaco-epidemiological study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11):dju264.
77. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2546-55.
78. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003474.
79. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, Ponce J, Pérez-Fidalgo JA. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2014;25(1):1-7.
80. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.
81. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):114-22.
82. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):663-70.
83. Hortobagyi G, Lipton A, Chew K, Gradishar W, Sauter N, Mohanlal R, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks vs. every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(18\_Suppl).
84. Santa-Maria CA, Gradishar WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: lesson learned. *JAMA Oncol.* 2015;1:528534.
85. Bacalbaşa N, Alexandrescu ST, Popescu I. A role for hepatic surgery in patients with liver metastatic breast cancer: review of literature. *Hepat Oncol.* 2015;6(19):159170.
86. Güth U, Magaton I, Huang DJ, Fisher R, Schötzau A, Vetter M. Primary and secondary distant metastatic breast cancer: Two sides of the same coin. *Breast.* 2014;23:26-32.
87. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast.* 2017;31:46-50.
88. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, et al. Liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:1377-83.
89. Chmura S, Winter K, Woodward W, Borges V, Salama J, Al-Hallaq H, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of care systematic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) abd/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol.* 2022;40(16\_suppl):1007.
90. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, et al. Metastectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2419-26.
91. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from 30 year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer.* 2012;19:218-37.
92. Golse N, Adam R. Liver metastases from breast cancer: What role for surgery? Indications and results. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):256-65.
93. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Pairello PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1599-602.
94. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: a moving target. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6):S130-S131.
95. Kycler W, Lasky P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast.* 2012;18(1):52-7.
96. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97:2972-7.
97. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(3):30.
98. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of locoregional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013;9:181-6.
99. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov; november 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>
100. Khan S, Stewart A, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery.* 2002;132(4):620-7.
101. Gnerlich J, Beers C. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 19882003 SEER data. *Ann Surg.* 2007;14(8):2187-94.
102. Rapi E, Verkooijen H. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2743-9.
103. Cady B, Nathan N, Michaelson J. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg.* 2008;15(12):3384-95.
104. Ruitkamp J, Ernst M. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *J Surg.* 2009;35(11):1146-51.
105. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):39-45.
106. Reinhorn D. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;58:173-81.
107. Bjelic Radisic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 Positive trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):392.
108. Bilani N. Effect of surgery at primary and metastatic sites in patients with stage IV breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(3):170-80.
109. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary surgery with systemic therapy in patients with de novo stage IV breast cancer: 10-year follow-up; Protocol MF07-01 randomized clinical trial. *J Am Coll Surg.* 2021;233(6):742-51.
110. Rajendra B. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8.
111. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG28 POSITIVE trial. *Ann Surg.* 2019;269(6):1163-9.
112. Khan S, Zhao F, Solin L, Goldstein L, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol.* 2020;38(18 suppl).

113. Soran A, Dogan L, Isik A, Ozbas S, Trabulus DC, Demirci U, et al. The effect of primary site surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastases only (protocol BOMEY MF1401): A multicenter, prospective registry study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:5048-57.
114. Patel G, Kishore R, Patil P. Is surgical management of primary beneficial in metastatic breast cancer? *Indian J Surg Oncol.* 2021;12:421-7.
115. Chen YQ, Xu JW, Xu XF, Wang XL, Huo LQ, Wang L, et al. Predicting the survival benefit of local surgery in patients aged 70 years or older with stage IV breast cancer: A population-based analysis. *Breast.* 2021;59:124-34.
116. Marks CE, Thomas SM, Fayanzu OM, DiLalla G, Sammons S, Hwang ES, et al. Metastatic breast cancer: Who benefits from surgery? *Am J Surg.* 2022;23(1):81-93.
117. Zhao YY, Sun HF, Yang XL, Zhao Y, Chen MT, Jin W. Local surgery improves survival in patients with primary metastatic breast cancer: a population-based study. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):392-9.
118. Li X, Huang R, Ma L, Liu S, Zong X. Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis. *Breast.* 2019;45:104-12.
119. Siyi Z. Exploring the value of additional primary tumour excision combined with systemic therapy administered in different sequences for patients with de novo metastatic breast cancer. *Breast J.* 2022;2022:5049445.
120. Wang X, Liang N, Tian T, Zhang J, Hu P. Postmastectomy radiotherapy improves survival benefits in de novo stage IV breast cancer: a propensity-score matched analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022; 21:15330338221089937.
121. Si Y, Yuan P, Hu N, Wang X, Ju J, Wang J, et al. Primary tumor surgery for patients with de novo stage IV breast cancer can decrease local symptoms and improve quality of life. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4): 1025-33.
122. Yoshimura M. Radiation therapy for primary tumor of de novo stage IV breast cancer. *Transl Cancer Res.* 2020;9(8):5108-16.
123. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: results of a randomized clinical trial (EA2108). *J Clin Oncol.* 2022;40(9):978-87.
124. van der Velden J, Willmann J, Spalek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022;173:197-206.
125. Gillespie EF, Yang JC, Mathis NJ, Marine CB, White C, Zhang Z, et al. Prophylactic radiation therapy vs. standard-of-care for patients with high-risk asymptomatic bone metastases: A multicenter randomized phase II trial. 2022;115(5):1059.
126. Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden YM, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022;173:240-53.
127. Trapani D, Aizer AA, Lin NU. Multidisciplinary management of brain metastasis from breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023; 37(1):183-202.
128. Avila J, Leone JP. Advances in the management of central nervous system metastases from breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12525.
129. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation therapy for brain metastases: an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(4):265-82.
130. Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, Lin NU, Carey LA, Cortés J, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2022;103:102324.
131. Piroth MD, Krug D, Feyer P, Baumann R, Combs S, Duma MN, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(7):601-11.
132. Lee CC, Soon YY, Cheo T, Vellayappan B, Tey J. Stereotactic body radiation therapy versus conventional external beam radiation therapy for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;178:103775.
133. Vilotte F, Pasquier D, Blanchard P, Supiot S, Khalifa J, Schick U, et al. Recommendations for stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases. A GETUG (French society of urological radiation oncologists) consensus using a national two-round modified Delphi survey. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;37:33-40.
134. Franceschini D, Comito T, Di Gallo A, Vernier V, Marzo MA, Di Cristina L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung and liver oligometastases from breast cancer: toxicity data of a prospective non-randomized phase II trial. *Curr Oncol.* 2022; 29(10):7858-67.
135. Rio E, Mornex F, Maingon P, Peiffert D, Parent L. Hepatic tumours and radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2022;26(1-2): 266-71.
136. Falcinelli L, Menichelli C, Casamassima F, Aristei C, Borghesi S, In-grosso G, et al. Stereotactic radiotherapy for lung oligometastases. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27(1):23-31.
137. Scirocco E, Cellini F, Donati CM, Capuccini J, Rossi R, Buwenge M, et al. Improving the integration between palliative radiotherapy and supportive care: a narrative review. *Curr Oncol.* 2022;29(10):7932-42.
138. Tovar JR, Zandonade E, Amorim MH. Factors associated with the incidence of local recurrences of breast cancer in women who underwent conservative surgery. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:639534.
139. Priedigkeit N, Ding K, Horne W, Kolls JK, Du T, Lucas PC, et al. Acquired mutations and transcriptional remodeling in long-term estrogen-deprived locoregional breast cancer recurrences. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1.
140. Wu ZY, Han HH, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, et al. Locoregional recurrence following nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: Patterns and prognostic significance. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1309-15.
141. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, et al. Effectiveness of breast-conserving surgery and 3-dimensional conformal partial breast reirradiation for recurrence of breast cancer in the ipsilateral breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):75-82.
142. Wapnir IL, Khan A. Current strategies for the management of locoregional breast cancer recurrence. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(1):19-25.
143. Hardy-Abeloos C, Xiao J, Oh C, Barbee D, Perez CA, Oratz R, et al. Early effectiveness and toxicity outcomes of reirradiation after breast conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;198(1):43-51.
144. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:156-63.