

Consenso mexicano de cáncer mamario 2025. Tratamiento del cáncer de mama metastásico recurrente

Guadalupe Cervantes-Sánchez¹, Fernando Aldaco-Sarvide¹, Claudia H. Arce-Salinas²,
Efraín Salas-González³, Nereida Esparza-Arias², Antonio Maffuz-Aziz⁴, Christian H. Flores-Balcázar⁵,
Adela Poitevín-Chacón⁶ y Jesús Cárdenas-Sánchez^{7*}

¹Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ²Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ³Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.; ⁴Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁵Departamento de Radio-Oncología y Física Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ⁶Radio-Oncología, Médica Sur, Ciudad de México; ⁷Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Col. México

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en mujeres en todo el mundo. La undécima actualización del Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (2025) es publicada por sus autores en diferentes artículos. El presente artículo incluye el manejo de cáncer de mama metastásico, 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 tratamiento del cáncer mamario en etapas avanzadas.

Palabras clave: Cáncer de mama. Metástasis. Consenso.

Mexican Breast Cancer Consensus 2025. Treatment for recurrent metastatic breast cancer

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasia, with the highest mortality in women worldwide. The eleventh update of the Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2025) is published by its authors in different articles. This article includes the management of metastatic 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

2565-005X/© 2025 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: 06-08-2025

Fecha de aceptación: 01-10-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000092

Disponible en internet: 24-10-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):159-170

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer de mama metastásico (CMM) es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables; su tratamiento y eficacia 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 previos¹⁻⁴.

Los objetivos 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^{1,3}:

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Número y localización de metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta a este.
- Biomarcadores: receptores hormonales, PIK3CA-AKT-PTEN, HER2 neu, BRCA 1/2 y PD-L1.
- Preferencias de la paciente.

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.

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 receptores hormonales y HER2, ya que se ha demostrado que hasta en un 30% de los casos cambia su inmunofenotipo⁵. También se recomienda evaluar la presencia de variantes patogénicas germinales de BRCA 1/2, PIK3CA o de la vía PIK3CA-AKT-PTEN, así como la expresión de PD-L1 (triple negativo)⁶⁻¹⁰. No se recomienda realizar otros biomarcadores de forma sistemática.

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

- Receptores hormonales positivos y HER2 negativo.
- HER2 positivo y receptores hormonales negativos/positivos.
- Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER2 negativo no candidatas a hormonoterapia.

Tratamiento sistémico

Receptores hormonales positivos y HER2 neu negativo

La elección del tratamiento está influenciada por diferentes variables tales, como: enfermedad *de novo* (etapa IV de inicio), enfermedad recurrente, crisis visceral o resistencia endocrina, entre otras.

Resistencia endocrina primaria es la recurrencia dentro de los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad, dentro de los primeros 6 meses de la primera línea, para enfermedad metastásica.

Resistencia endocrina secundaria es la 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 6 meses de haber iniciado la primera línea¹.

El estándar de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica *de novo* o con resistencia endocrina secundaria es la combinación de un inhibidor de aromatasas (IA) + inhibidor de CDK4/6 (iCDK4/6) (palbociclib, ribociclib y abemaciclib); el único iCDK4/6 + IA que ha demostrado significancia estadística en SG como terapia de primera línea es el ribociclib¹¹⁻¹⁷.

En pacientes que reciben tratamiento con iCDK4/6 y tiene falla terapéutica no se recomienda mantener/continuar el iCDK4/6.

Se recomienda que las pacientes premenopáusicas reciban tratamiento para suprimir la función ovárica y sean tratadas como posmenopáusicas. En pacientes que no aceptan la supresión de la función ovárica, la terapia endocrina de elección es el tamoxifeno.

En pacientes con crisis visceral, la quimioterapia o la combinación de IA + ribociclib se consideran opciones de tratamiento¹⁸.

En pacientes con resistencia endocrina secundaria (no expuestos a un iCDK4/6 previamente), se recomienda la combinación de fulvestrant + iCDK4/6¹⁹⁻²².

A la progresión de terapia endocrina + iCDK4/6 en primera línea metastásica, se debe evaluar la determinación de mutaciones de PIK3CA o de la vía PIK3CA, AKT, PTEN. En tumores con mutación PIK3CA está indicado alpelisib + fulvestrant; en alteraciones de la vía PIK3CA-AKT-PTEN está indicado fulvestrant + capivasertib, ambos tratamientos con incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP)^{8,9}. En ausencia

de mutación accionable, se recomienda fulvestrant +/- everolimús²³.

En las pacientes con variantes patogénicas germinales de BRCA (vpgBRCA) y al menos una línea de tratamiento hormonal previo, se puede considerar el uso de un inhibidor de PARP (iPARP) (olaparib, talazoparib)^{6,24}.

No hay un estándar para líneas posteriores de tratamiento endocrino; sin embargo, algunas opciones de tratamiento son exemestano + everolimús, tamoxifeno + everolimús o exemestano monodroga, con base en los tratamientos previos^{25,26}. Abemaciclib monodroga es una opción de tratamiento de tercera línea, en pacientes que no han recibido iCDK4/6 en líneas previas²⁷.

En pacientes que progresan rápidamente (menores a seis meses) a la primera línea de tratamiento metastásica se debe considerar el uso de quimioterapia.

En pacientes previamente tratadas con hormonoterapia y quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica y expresión HER2 bajo, se puede considerar el uso de trastuzumab-deruxtecán. En el momento actual, se considera inmadura la información acerca del uso de trastuzumab-deruxtecán en poblaciones con tumores HER2 ultra bajo. Puede considerarse la asociación sacituzumab-govitecán en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivo y HER2 negativo previamente tratado, como línea subsecuente^{28,29}.

HER-2 positivo y receptores hormonales negativos/positivos

PRIMERA LÍNEA

- El tratamiento de primera línea para el CMM HER2 positivo o recurrente, con al menos 12 meses desde la última aplicación de terapia anti-HER2, es la combinación de taxano (docetaxel o paclitaxel) más pertuzumab y trastuzumab. Este esquema ha demostrado beneficio en SG, SLP y tasas de respuesta^{30,31}.
- En pacientes que no puedan recibir tratamiento con taxano, se puede evaluar el uso de vinorelbina o eribulina más terapia anti-HER2^{32,33}.
- En caso de recurrencia dentro de los primeros seis meses de haber completado la adyuvancia, está justificado el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán³⁴. No se recomienda continuar pertuzumab más allá de la progresión a la primera línea³⁵.

SEGUNDA LÍNEA

- La asociación trastuzumab-deruxtecán ofrece beneficio en SLP y es actualmente la terapia de segunda línea preferida³⁴.

- El manejo de los efectos adversos de trastuzumab-deruxtecán es esencial. Los efectos más frecuentes incluyen alopecia, fatiga, náuseas, vómitos y neutropenia. Debido a su alto potencial emetogénico, se recomienda la premedicación con triple terapia antiemetogénica antes de la infusión.
- Debido a la posible aparición de enfermedad intersticial pulmonar asociada, se sugiere realizar tomografía de alta resolución cada 12 semanas como máximo. En caso de neumonitis, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides a altas dosis. Si la neumonitis es de grado 2-4, se suspenderá permanentemente el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán. En neumonitis de grado 1 puede considerarse reanudar el tratamiento tras la resolución del evento³⁶.
- En caso de no contar con trastuzumab-deruxtecán en segunda línea, puede utilizarse trastuzumab-emtansina (TDM-1). En pacientes que no pueden recibir trastuzumab-deruxtecán o TDM-1, debe considerarse la opción de continuar con trastuzumab en combinación con un agente de quimioterapia³⁷.

TERCERA LÍNEA

- El doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib, la combinación de capecitabina con lapatinib o quimioterapia más trastuzumab pueden utilizarse en tercera línea y subsecuentes^{38,39}. Se recomienda mantener la terapia anti-HER2, excepto en los casos en que esté contraindicado^{40,41}.
- A pesar de que la evidencia sobre secuenciación de inmunoconjugados y mecanismos de resistencia cruzada es limitada, a la progresión de TDM-1 puede indicarse trastuzumab-deruxtecán si no se había empleado en líneas previas.

HER2 positivo y receptores hormonales positivos

El tratamiento de primera línea de elección es un taxano en combinación con trastuzumab y pertuzumab. En caso de no progresión a la fase de quimioterapia más terapia anti-HER2, se recomienda continuar con el bloqueo anti-HER2, más terapia endocrina más palbociclib, debido al incremento en la SLP⁴².

El tratamiento de primera línea con terapia endocrina en combinación con bloqueo anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab o trastuzumab + lapatinib) es una opción de tratamiento para pacientes posmenopáusicas no elegibles, o que no desean recibir quimioterapia con buen perfil de seguridad e impacto en SLP pero no en

SG^{43,44}. Las pacientes premenopáusicas consideradas para recibir terapia endocrina en combinación con anti HER2 deben recibir supresión de la función ovárica.

Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER2 negativo no candidatas a hormonoterapia

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo deberán de contar con los siguientes biomarcadores: PD-L1 (CPS), BRCA y HER2 bajo. La elección del tratamiento estará influenciada por el tratamiento sistémico adyuvante previo, intervalo a la recurrencia y el estado funcional. Las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos que han progresado a todas sus opciones de terapia endocrina, son candidatas a tratamiento con quimioterapia o anticuerpos conjugados (ADC).

PACIENTES CPS \geq 10%

El tratamiento estándar para pacientes CPS \geq 10 es la combinación de pembrolizumab y quimioterapia, ya sea gemcitabina/carboplatino, nab-paclitaxel o paclitaxel, dado que la combinación impacta de forma positiva en la SG. Las pacientes pudieron haber recibido neoadyuvancia con antraciclinas, taxanos y/o platino, y no haber progresado dentro de los primeros 6 meses posterior al último ciclo de quimioterapia en adyuvancia⁴⁵.

BRCA MUTADO

Para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico con mutaciones germinales BRCA (gBRCAm) 1 y 2, el uso de olaparib y/o talozaparib es una opción de tratamiento en primera⁴⁶, o segunda línea posterior a uso de quimioterapia, dado que ofrece una alta tasa de respuestas y un mejor perfil de toxicidad, en comparación con la quimioterapia. Los iPARP prolongan la SLP, sin impacto en la SG^{6,7}. En pacientes candidatas a quimioterapia, se recomienda el uso de esquemas basados en sales platinadas⁴⁷.

ANTICUERPOS CONJUGADOS

La asociación sacituzumab-govitecán es el estándar de tratamiento en segunda línea o subsecuente en pacientes triple negativo (incluyendo HER2 bajo) con incremento en la SG, libre de progresión y tasa de respuestas⁴⁸. Otra opción de tratamiento en pacientes con tumores triple negativo y HER2 bajo previamente tratados es trastuzumab-deruxtecán²⁸.

BEVACIZUMAB Y QUIMIOTERAPIA

El uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel, docetaxel, capecitabina u otros agentes de quimioterapia se ha evaluado tanto en primera como segunda línea, ofrece una mejoría en la SLP y tasa de respuestas objetivas, a costo de una mayor toxicidad y sin impacto en la SG⁴⁹⁻⁵¹.

PACIENTES SIN BIOMARCADOR

En ausencia de biomarcadores o tratamientos dirigidos (p. ej., ADC o antiangiogénicos), el uso de quimioterapia monodroga continúa siendo el estándar de tratamiento. Las antraciclinas o taxanos se prefiere en una primera línea para pacientes previamente expuestas a quimioterapia en enfermedad temprana; eribulina, capecitabina, carboplatino, vinorelbina y nab-paclitaxel son opciones de tratamiento^{52,53}. El uso de poliquimioterapia puede considerarse en paciente 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 tratamiento⁵⁴⁻⁵⁷.

Enfermedad metastásica en el sistema nervioso central

Las metástasis cerebrales aparecen hasta en el 40% de las pacientes durante el transcurso de la enfermedad metastásica. El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER2 positivo (mayor incidencia hasta un 50%), pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado⁵⁸. Las pacientes que no reciben algún 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^{1,58-61}.

Se recomienda estudio de resonancia magnética (RM) en todos los pacientes que se presenten con signos o síntomas clínicos de hipertensión intracraneal, convulsiones o déficit neurológico^{59,60}.

El manejo de las metástasis cerebrales incluye el tratamiento local y el tratamiento sistémico, de acuerdo con el subtipo biológico.

Los pacientes sintomáticos deben ser considerados para tratamiento local, independientemente del

tratamiento sistémico. Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía, radiocirugía o radioterapia holocraneana.

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas; causa síntomas neurológicos, ausencia de metástasis extracraneales o enfermedad sistémica controlada, efecto de masa 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. La combinación de cirugía seguida de radioterapia mejora la supervivencia y prolonga la independencia funcional en pacientes con metástasis únicas y enfermedad extracraneal, estable o ausente. En el caso de múltiples metástasis cerebrales, el papel de la cirugía es controvertido debido a la alta morbilidad asociada^{1,58-60}.

Radioterapia

- Radioterapia cerebral total: continúa siendo fundamental en personas con múltiples metástasis cerebrales y bajo estado funcional, proporciona alivio sintomático en el 70-90% de los casos. El esquema estándar de 30 Gy/10 fracciones es eficaz y seguro^{62,63}.
- Radiocirugía estereotáctica (SRS): permite administrar altas dosis focalizadas en 1-5 sesiones, logrando tasas de control local superiores al 80-90% y una mediana de SLP de 6-12 meses. Se recomienda SRS para metástasis únicas o múltiples, sin efecto de masa sintomático, evaluando siempre el volumen total de las lesiones y la dosis al cerebro sano⁶⁴. Las dosis recomendadas son 18-24 Gy en una fracción para lesiones < 11 cc, 27 Gy en tres o 30 Gy en cinco fracciones para lesiones de mayor tamaño o cercanas a estructuras críticas.

Recomendaciones según situación clínica⁶⁵:

- Enfermedad limitada y primario controlado: SRS o cirugía según el tamaño tumoral y el efecto de masa.
- Enfermedad diseminada con pocas opciones sistémicas: radioterapia cerebral total con preservación de hipocampos y memantina.
- Enfermedad cerebral extensa: radioterapia cerebral total o mejores cuidados de soporte.
- Enfermedad recurrente: SRS o reirradiación cerebral total (25 Gy en 10 fracciones).

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debe basarse en las características moleculares del tumor. Es importante mencionar que el tratamiento dependerá de si hay progresión

extracraneal o no. Si hay progresión extracraneal, se sugiere cambiar de línea de tratamiento. Si solo hay progresión intracraneal, se puede considerar continuar con la misma línea de tratamiento y realizar control local de la enfermedad. Para las pacientes HER2 negativas, con progresión posterior al tratamiento local, se puede considerar el uso de quimioterapia convencional⁶⁶. El abemaciclib ha mostrado beneficio clínico en pacientes con actividad en sistema nervioso central, en tumores con receptores hormonales positivos^{67,68}.

En las pacientes con tumores HER2 positivo, se puede considerar como parte del tratamiento de este grupo a trastuzumab-deruxtecán, con tasas de respuesta objetiva del 71% en el estudio DB-12⁶⁹.

CARCINOMATOSIS MENÍNGEA

La carcinomatosis meníngea es un factor de mal pronóstico. Las pacientes con tumores lobulillares o subtipos triple negativo se encuentran en el mayor riesgo de desarrollar enfermedad meníngea. El abordaje de sospecha de involucro leptomeníngeo requiere: examen neurológico completo, RM craneoespinal y citología del líquido cefalorraquídeo^{58,59,70}.

Esta entidad es una complicación grave y con pronóstico desfavorable; el tiempo de SG es de 4-6 semanas sin tratamiento y hasta 3-6 meses con tratamiento, con quimioterapia intratecal y radioterapia cerebral total cuando causa síntomas⁶⁶. Se puede considerar radioterapia focal en columna para control de síntomas. La irradiación craneoespinal tiene beneficios limitados en algunos escenarios⁷⁰.

Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

Se conoce que del 6 al 12% de los casos de cáncer de mama se presentan como etapa IV al momento del diagnóstico. Las metástasis también pueden presentarse a lo largo de la evolución de la enfermedad. Las nuevas terapias han permitido que alrededor del 31% de estos casos sobrevivan a 5 años⁷¹.

El tratamiento del CMM se enfoca en todos sus escenarios posibles hacia un terreno paliativo, e incluye principalmente quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias blanco; la cirugía solo ha demostrado utilidad en la prevención o tratamiento de síntomas locales⁷². Sin embargo, en los últimos 20 años diversos centros internacionales continúan publicando series de casos, metaanálisis y revisiones sistemáticas de pacientes con CMM que experimentaron

resección, tanto del primario como en varios sitios (hígado, cerebro, pulmón), reportando resultados favorables⁷³, principalmente en aquellas con metástasis al momento del diagnóstico. Por otro lado, la mediana de SG del CMM casi se ha triplicado de 13 meses en 1985 a 33 meses en 2016, gracias al tratamiento multimodal^{74,75}.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, 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 oligometastásica⁷⁶.

Resección de enfermedad metastásica

En cuanto a la cirugía de la metástasis, escasos estudios hacen un análisis como el de Yue et al., que evaluaron en un estudio observacional con respecto a si la cirugía de metástasis únicas tiene beneficio en la sobrevida en paciente con CMM. La sobrevida específica para cáncer de mama y SG se compararon en tres modelos: para toda la cohorte (7,665 casos), un subgrupo de pacientes con diferentes órganos metastásicos aislados y otro subgrupo de pacientes con diferentes subtipos moleculares. El grupo con cirugía mostró una mejor sobrevida específica (*hazard ratio* [HR]: 0.88; IC 95%: 0.79-0.99; $p = 0.04$) y SG (HR: 0.85; IC 95%: 0.76-0.95; $p = 0.006$). En el subgrupo por órganos, la SG tuvo beneficio en los pacientes con metástasis encefálicas y pulmonares (HR: 0.59; IC 95%: 0.37-0.95; $p = 0.01$ y HR: 0.64; IC 95%: 0.45-0.90; $p = 0.02$, respectivamente). Adicionalmente, se encontró beneficio en la sobrevida específica para cáncer de mama, en el grupo de metástasis encefálicas (HR: 0.61; IC 95%: 0.38-1.00; $p = 0.01$), así como en el subtipo luminal A con metástasis encefálicas (HR: 0.36; IC 95%: 0.16-0.79; $p = 0.04$) y SG (HR: 0.37; IC 95%: 0.18-0.75; $p = 0.03$)⁷⁷.

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 nivel⁷⁸. 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. 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%⁷⁹. Un metaanálisis recientemente publicado por Wu et al., en el que evaluaron el papel de la resección de la metástasis hepática en la SG al año 1, 3 y 5, en nueve estudios con 1,732 pacientes, en los que 424 (24.5%) se sometieron a cirugía, y 1,308 (75.5%) sin cirugía, encontrándose que la SG fue mayor en el grupo de cirugía (HR: 0.69; IC 95%: 0.59-0.70; $p < 0.00001$)⁸⁰.

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de lograr una la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia^{79,81}. Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el tamaño de las lesiones (> 5 cm), el estatus de los receptores hormonales negativos, pobre respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad menor a 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama⁸².

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 cirugía⁸³.

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 planificado⁸⁴.

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares consiste en 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 sistémico⁸⁵.

Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los receptores hormonales positivos, HER2+ 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 estas están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER2 positivo, pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado⁵⁸. Las pacientes que no reciben algún 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 meses⁵⁹.

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 su vida.

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 pronóstico⁸⁶, 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 supervivencia⁸⁷. Menos estudiadas 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. Un sitio menos común de metástasis es la médula espinal, estudiada por Gomes et al., que en 2024 reportaron un estudio retrospectivo y unicéntrico de 11 casos sometidos a cirugía de la metástasis a dicho sitio, encontrando en efecto que la cirugía disminuye el dolor, además de que mejora la funcionalidad y, por tanto, la calidad de vida⁸⁸.

Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

La resección quirúrgica del tumor primario en CMM *de novo* sigue siendo un tema controversial. Algunos estudios retrospectivos han reportado un beneficio en SG, aunque con sesgo de selección, pues las pacientes operadas suelen ser más jóvenes, con mejor estado funcional y menor carga metastásica. No obstante, otros análisis retrospectivos no han demostrado ventajas significativas⁸⁹⁻⁹⁹.

Cuatro ensayos prospectivos aleatorizados han evaluado esta estrategia. El MF07-01 mostró una mejora en la mediana de SG a 10 años en el grupo con cirugía (46 vs. 35 meses con terapia sistémica sola), aunque con diferencias basales entre los grupos. Otros tres estudios no encontraron impacto en SG. El estudio BOMET MF1401, en pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, mostró una prolongación de SG y reducción de recurrencia locorregional a tres años. Análisis retrospectivos también han sugerido beneficio en subgrupos con factores pronósticos favorables, como edad < 55 años, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y metástasis predominantemente óseas¹⁰⁰⁻¹¹¹.

En 2023, un estudio multicéntrico francés (NCT03275311) evaluó el papel de la cirugía en los primeros 12 meses tras el diagnóstico de CMM. Se incluyeron 1,977 pacientes de 18 centros oncológicos, de las cuales 530 fueron operadas. La cirugía se asoció con menor carga metastásica (< 3 sitios en el 78.2 vs. 90.8%; $p < 0.0001$), mayor uso de terapia dirigida a HER2 (89.1 vs. 69.6%; $p < 0.0001$) y radioterapia locorregional (81.7 vs. 32.5%; $p < 0.0001$). Se encontró una mejor SG y SLP en el grupo quirúrgico (HR ajustado: 0.75; IC 95%: 0.81-0.92; HR: 0.72; IC 95%: 0.63-0.83)¹¹².

En contraste, un metaanálisis publicado por Villacampa en 2024, con 1,381 pacientes (49.6% cirugía vs. 50.4% sin cirugía), no mostró beneficio en SG (HR: 0.93; IC 95%: 0.76-1.14) ni en la SLP a distancia (HR: 1.14; IC 95%: 0.65-1.99). Sin embargo, sí se observó una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia local (HR: 0.37; IC 95%: 0.19-0.74)¹¹³.

Finalmente, un estudio retrospectivo de 1,458 pacientes con CMM etapa IV *de novo* evaluó el impacto de la radioterapia adyuvante tras mastectomía, mostrando mejor SG (HR: 0.744; $p = 0.001$) y supervivencia específica de cáncer (HR: 0.739; $p = 0.001$)¹¹⁴.

La decisión de cirugía debe ser individualizada y discutida en un equipo multidisciplinario, considerando factores clínicos, pronósticos y la integración con terapias

sistémicas; basados en la información planteada este consenso se recomienda la resección del primario:

- En escenario de enfermedad oligometastásica/limitada (< 3 sitios metastásicos).
- Con respuesta sistémica al tratamiento inicial.
- Para ofertar doble control locoregional.
- Tras considerar subtipos para la decisión.

Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

Sin lugar a controversias, en este escenario clínico 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 reseccionables, se puede considerar radioterapia paliativa¹¹³.

Radioterapia en enfermedad metastásica

El tratamiento de la enfermedad metastásica distingue tres grupos, de acuerdo con diferentes características:

- El primero incluye a personas con buenas condiciones generales, con tumor primario controlado y enfermedad confinada a cinco o menos sitios. De manera más precisa se le llama escenario oligometastásico.
- El segundo grupo es el de mal estado funcional o diseminación metastásica extensa.
- El tercer grupo es el que requiere paliación para control local por sangrado, infección o dolor independientemente de las características ya mencionadas.

Radioterapia torácica/mamaria en enfermedad metastásica de novo

El manejo de estas personas se centra en la terapia sistémica. No existe un estudio prospectivo que compare cirugía más radioterapia en personas con enfermedad en etapa IV, tampoco existen estudios en donde se compare la cirugía contra la radioterapia. Se han reportado resultados favorables en personas que se someten a radioterapia con o sin cirugía en personas < 55 años, subtipos molecular RH+ HER2-, RH+ HER2+ con metástasis óseas y hepáticas limitadas, tumores de bajo grado, buen estado funcional y respuesta parcial o completa al tratamiento sistémico^{115,116}.

Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica

La dosis y volumen para irradiar se seleccionan de acuerdo con la intención del tratamiento. El objetivo es

controlar síntomas y evolución de la enfermedad. Para metástasis dolorosas no complicadas (sin riesgo de fractura o fractura patológica, sin compresión medular o síndrome de cauda equina), se prefiere el empleo de dosis única de 8 Gy, independientemente del tamaño de la lesión. Si posterior a 4 semanas de la radioterapia no ha habido suficiente control del dolor, puede considerarse la reirradiación con 8 Gy¹¹⁷. En caso de metástasis asintomáticas de alto riesgo, la irradiación profiláctica con los esquemas convencionales ha demostrado mejorar la SG, con disminución en los eventos esqueléticos⁷⁴. En metástasis óseas complicadas (compresión medular o síndrome de cauda equina) se prefiere la dosis única de 8-10 Gy en personas no candidatas a cirugía, así como administración de esquemas convencionales para radioterapia adyuvante¹¹⁸.

Radioterapia estereotáctica corporal en enfermedad oligometastásica

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) se define por la presencia de 1-5 lesiones detectables por imagen. En cáncer de mama, las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas son las más comunes. Existen múltiples factores para tomar en cuenta, como el inmunofenotipo tumoral, el escenario clínico (oligometastásico *de novo*, oligoprogresión, oligopersistencia), el estado funcional de la persona en situación de cáncer, así como los tratamientos sistémicos previos y disponibles¹¹⁹.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis óseas y vertebrales

En metástasis óseas no vertebrales, la SBRT es un escenario en investigación¹²⁰. Las indicaciones de SBRT en columna son KPS > 60, con enfermedad metastásica demostrada, lesión única o múltiple (≤ 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 mayor de 6 meses, en casos de reirradiación^{121,122}.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis hepáticas

Indicada en personas no candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía. Los criterios para ofrecer esta técnica incluyen: adecuado funcionamiento hepático, ECOG 0-2, enfermedad extrahepática ausente o estable, 1-5 lesiones con diámetro máximo

de 10 cm en conjunto y volumen hepático sano $\geq 1,000 \text{ cm}^3$. El tratamiento sistémico debe suspenderse al menos 3 semanas antes del procedimiento y debe reiniciarse 2 semanas después de este¹²³.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis pulmonares

La SBRT en metástasis pulmonares se asocia con mayor supervivencia en lesiones pequeñas con volumen $< 11 \text{ cc}$, con una dosis biológica equivalente $\geq 100 \text{ Gy}$ ¹²⁴.

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 sintomática¹²⁵⁻¹²⁷.

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.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):1475-95.
- 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.
- Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today.* 2016;46(7):821-6.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40.
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70.
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-50.
- Lu YS, Mahidin EIBM, Azim HA, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(23):2812-21.
- 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.
- 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.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis 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.
- 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 PreO102. *J Clin Oncol.* 2018; 36(16):1556-63.
- 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.

25. 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.
26. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). *Cancer Res*. 2010;70(24 Suppl.):S1-S6. https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24_Supplement/S1-6/560882/Abstract-S1-6-TAMRAD-A-GINECO-Randomized-Phase-II
27. Dickler MN, Tolaney 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.
28. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
29. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-76.
30. 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.
31. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1245-55.
32. Yamashita T, Saji S, Takano T, Naito Y, Tsuneizumi M, Yoshimura A, et al. Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *J Clin Oncol*. 2024;42(16 suppl):1007. https://www.eisaimedicalinformation.com/-/media/Files/EisaiMedicalInformation/Oncology/Congress-Materials/ASCO24/Yamashita-et-al_-ERI-EMERALD-JBCRG-M06_ASCO2024_Oral-Final.pdf?hash=380beaf1-dce-4c1d-aaae-74ef904775e3
33. 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.
34. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, 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.
35. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz AC, 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):3030-38.
36. Ciruelos E, García-Sáenz JÁ, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure Á. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(7):1539-48.
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. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756.
42. Metzger O, Mandrekar S, DeMichele A, Gianni L, Gligorov J, Lim E, et al. ESMO. 369TIP- PATINA: a randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib plus anti-HER2 therapy and endocrine therapy vs. anti-HER2 therapy and endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer [Internet]. San Antonio, Texas: San Antonio Breast Cancer Conference; 10-13 de diciembre de 2024. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)48786-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)48786-3/fulltext)
43. Rimawi MF, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, De Plácido S, Osborne CK, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2826-35.
44. 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: Updated results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2021;39(1):79-89.
45. 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.
46. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
47. 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.
48. Kwapisz D. Sacituzumab govitecan-hziy in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2022;45(7):279-85.
49. 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.
50. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivov 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.
51. 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.
52. 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.
53. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordean 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.
54. 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.
55. 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.
56. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: Sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):570. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.570
57. Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, Saltalamacchia G, De Sanctis R, Torrissi R, et al. Clinical review on the management of breast cancer visceral crisis. *Biomedicine*. 2023;11(4):1083.
58. 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(12):2972-7.
59. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):30.
60. Raghavendra AS, Ibrahim NK. Breast cancer brain metastasis: a comprehensive review. *JCO Oncol Pract*. 2024;20(10):1348-59.
61. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1332-47.
62. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Bastianios PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516.

63. Dutta D, Surendran HP, Kalavagunta S, Sasidharan A, Narmadha MP. Audit of presentation, primary site, and pattern of treatment in 778 Indian patients with brain metastasis in 15 years (2007-2022). *Neurol India*. 2024;72(3):520-7.
64. Doyle E, Killean AJ, Harrow S, Phillips ID. Systematic review of the efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for oligoprogressive disease in metastatic cancer. *Radiother Oncol*. 2024;196:110288.
65. Shi W, Tanzhu G, Chen L, Ning J, Wang H, Xiao G, et al. Radiotherapy in preclinical models of brain metastases: a review and recommendations for future studies. *Int J Biol Sci*. 2024;20(2):765-83.
66. Le Rhun E, Weller M, van den Bent M, Brandsma D, Furtner J, Rudà R, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO-ESMO Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2023;8(5):101624.
67. Tolaney SM, Sahebji S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5310-9.
68. Gathirua-Mwangi WG, Martin H, He D, Zheng S, Sheffield KM, John J, et al. Real-world outcomes in patients with brain metastases secondary to HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with abemaciclib and local intracranial therapy. *Oncologist*. 2024;30(8):oyae274.
69. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024;30(12):3717-27.
70. Wilcox JA, Chukwueke UN, Ahn MJ, Aizer AA, Bale TA, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a Society for Neuro-Oncology and American Society of Clinical Oncology consensus review on clinical management and future directions. *Neuro Oncol*. 2024;26(10):1781-804.
71. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Breast cancer subtypes [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
72. Santa-Maria CA, Gradishar WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: Lesson learned. *JAMA Oncol*. 2015;1:528534.
73. Bacalbasa N, Alexandrescu ST, Popescu I. A role for hepatic surgery in patients with liver metastatic breast cancer: review of literature. *Hepat Oncol*. 2015;2(2):159-70.
74. 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(1):26-32.
75. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast*. 2017;31:46-50.
76. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almuabarak 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(12):1377-83.
77. Yue J, Wang J, Chen W, Yin X, Du H, Wei Y. Palliative surgery versus non-surgery of the solitary metastatic lesion in de novo metastatic breast cancer: a SEER based study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(25):e38651.
78. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Al-Hallaq HA, Borges VF, Jagji R, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy and/or surgical resection for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):1007. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007
79. 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(9):2419-26.
80. Calpin GG, Davey MG, Calpin P, Browne F, Lowery AJ, Kerin MJ. The impact of liver resection on survival for patients with metastatic breast cancer - A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2023;21(4):242-9.
81. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: Lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19(3):218-37.
82. Golse N, Adam R. Liver metastases from breast cancer: What role for surgery? Indications and results. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):256-65.
83. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Poirer PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(6):1599-602.
84. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: a moving target. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl.2):S130-1.
85. Kycler W, Lasky P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J*. 2012;18(1):52-7.
86. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of locoregional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(2):181-6.
87. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer U.S. [Internet]. National Library of Medicine, Clinical Trials.gov; November 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>
88. Gomes NI, de Almeida RA, Joaquim AF. Shortterm outcomes after spinal surgery for metastatic breast cancer: a singlecenter analysis. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2024;15(3):284-9.
89. Sugihara R, Iimori N, Yamashita Y, Ueno T, Iwata H, Taira N, et al. The effective duration of systemic therapy and the neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the surgical advantage of primary tumor resection in patients with de novo stage IV breast cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):300.
90. Zhou W, Yue Y, Xiong J, Li W, Zeng X. The role of locoregional surgery in de novo stage IV breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2024;129:102784.
91. Khan S, Stewart A, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-7.
92. 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 Oncol*. 2007;14(8):2187-94.
93. Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Pascal Sappino A, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-9.
94. 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.
95. Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. 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.
96. Nguyen DHA, 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.
97. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: systemic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;58:173-81.
98. 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 POSYITIVE trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1):392.
99. Bilani N, Elson L, Liang H, Elimimian EB, Nahleh Z. Effect of surgery at primary and metastatic sites in patients with stage IV breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(3):170-80.
100. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Mustumanoglu 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):742-751.e5.
101. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. 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.
102. 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 ABCSG-28 POSYITIVE trial. *Ann Surg*. 2019;269(6):1163-9.
103. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, 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):LBA2. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2
104. Soran A, Ozmen V, Dogan L, Karanlik H, Mustumanoglu M, Igci A, et al. The effect of primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastases only (protocol BOMET MF14-01): a multicenter, prospective registry study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(9):5048-57.
105. Patel G, Kishore R, Patil P. Is surgical management of primary beneficial in metastatic breast cancer? *Indian J Surg Oncol*. 2021;12(2):421-7.
106. Chen YQ, Xu XF, Wang XL, Huo LQ, Wang XL, Gu J. 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.
107. Marks CE, Thomas SM, Fayanju OM, DiLalla G, Sammons S, Hwang ES, et al. Metastatic breast cancer: who benefits from surgery? *Am J Surg*. 2022;223(1):81-93.
108. 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.
109. 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.
110. 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.

111. 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.
112. Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, et al. Early locoregional breast surgery and survival in de novo metastatic breast cancer in the multicenter national ESME cohort. *Ann Scancer can decrease local symptoms and improve quality of life. Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1025-33.
113. Villacampa G, Papakonstantinou A, Fredriksson I, Matikas A. Impact of primary breast surgery on overall survival of patients with de novo metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2024;29(1):1-7.
114. 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.
115. Merloni F, Palleschi M, Gianni C, Casadei C, Curcio A, Romeo A, et al. Locoregional treatment of de novo stage IV breast cancer in the era of modern oncology. *Front Oncol.* 2023;13:1083297.
116. Le Scodan R, Ghannam Y, Kirova Y, Bourgier C, Richard Tallet A. Radiation therapy of the primary tumour and oligometastatic sites in patients with breast cancer with synchronous metastases: a literature review. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):3-14.
117. Alcorn S, Cortés AA, Bradfield L, Brennan M, Dennis K, Diaz DA, et al. External beam radiation therapy for palliation of symptomatic bone metastases: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14(5):377-97.
118. Gillespie EF, Santos PMG, Curry M, Salz T, Chakraborty N, Caron M, et al. Implementation strategies to promote short-course radiation for bone metastases. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2411717.
119. Colciago RR, De Santis MC, Giandini C, Carnevale MG, Di Cosimo S. Treatment of oligometastatic breast cancer: the role of patient selection. *Breast.* 2025;79:103839.
120. Nguyen TK, Louie AV, Kotecha R, Saxena A, Zhang Y, Guckenberger M, et al. Stereotactic body radiotherapy for non-spine bone metastases: a meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society (ISRS) clinical practice guidelines. *Radiother Oncol.* 2025;205:110717.
121. Naessens C, Chamois J, Supiot S, Faivre JC, Arnaud A, Thureau S. Stereotactic body radiation therapy for bone oligometastases. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):111-8.
122. Bindels BJJ, Mercier C, Gal R, Verlaan JJ, Verhoeff JJC, Dirix P, et al. Stereotactic body and conventional radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2):e2355409.
123. Jaksic N, Modesto A, Meillan N, Bordron A, Michalet M, Riou O, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases in oligometastatic disease. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):75-82.
124. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, Kim MS, Lo SS, Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung oligo-metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer.* 2023;182:107284.
125. Hoeltgen L, Meixner E, Hoegen P, Sandrini E, Weykamp F, Forster T, et al. Palliative radiotherapy for symptomatic locally advanced breast cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338231164537.
126. Tseng YD. Radiation therapy for painful bone metastases: Fractionation, recalcification, and symptom control. *Semin Radiat Oncol.* 2023;33(2):139-47.
127. Kim JS, Chang JS, Kim K. Palliative radiotherapy for symptomatic primary tumors in patients with locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer.* 2024;27(4):223-34.