

**DOCUMENTO GEICAM SOBRE EL MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER
DE MAMA EN LA SITUACIÓN DE PANDEMIA DE COVID-19 EN ESPAÑA**

Fecha: 2 de abril de 2020

Revisado 1 de mayo 2020

Contenido

OBJETIVO	3
INTRODUCCIÓN	3
1. Recomendaciones generales.....	4
2. Cirugía.....	6
3. Neoadyuvancia.....	7
4. Adyuvancia.	9
5. Radioterapia.	11
6. Enfermedad metastásica luminal.....	13
7. Enfermedad metastásica triple negativa	15
8. Enfermedad metastásica HER2-positiva	16
8. Testado SARS-CoV-2 de pacientes	17
9. Criterios de UVI en pacientes oncológicos.....	19
Bibliografía consultada.....	20
Listado de autores.....	23

OBJETIVO

El objetivo de este documento es realizar unas recomendaciones generales de tratamiento para los pacientes con cáncer de mama durante la actual pandemia de COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El paciente oncológico puede tener más susceptibilidad para ser infectado por SARS-Cov-2 así como un riesgo más elevado de sufrir complicaciones en caso de contraer dicha infección, debido al estado de inmunodepresión que causan algunos tratamientos y en ocasiones el propio tumor o la malnutrición asociada al mismo.

Por otro lado, la pandemia está impactando enormemente en la actividad hospitalaria, generando una reestructuración organizativa en los hospitales para afrontar la elevada demanda de asistencia a los enfermos con COVID-19. Ello se traduce en restricciones en la disponibilidad de quirófanos, consultas, pruebas de imagen y otras actividades rutinarias. En paralelo, se está produciendo una reducción de los médicos disponibles, tanto de plantilla como de residentes, en los servicios que tratan el cáncer, a causa de la derivación a otras unidades para atender a los pacientes infectados por SARS-Cov-2 o a la propia infección de los mismos. Existen, además, fundadas sospechas de la posibilidad de transmisión de la enfermedad por sujetos portadores asintomáticos o con pocos síntomas, lo que podría generar contagios inadvertidos entre pacientes y médicos.

Todos estos factores hacen que nos debamos replantear el balance beneficio/riesgo de los diversos tratamientos de los pacientes oncológicos en el contexto actual, intentando por un lado minimizar los riesgos asociados a la pandemia y por otro mantener en lo posible la eficacia de los diversos tratamientos antitumorales.

En este documento se recogen unas recomendaciones generales y otras específicas para el manejo del paciente con cáncer de mama en el contexto de pandemia de COVID-19.

1. Recomendaciones generales

- Reducción al mínimo posible del número de visitas hospitalarias, posponiendo las revisiones hasta el fin de la pandemia, reduciendo el número de pruebas diagnósticas hospitalarias y sustituyendo visitas presenciales por consultas telefónicas.
- Protección de pacientes y sanitarios en las actividades hospitalarias con medidas adecuadas al nivel de exposición. Es recomendable que todos los pacientes y personal sanitario porten mascarillas en las consultas externas. Los médicos deberían utilizar pijamas y batas también. Los médicos que atiendan pacientes ingresados infectados, deben disponer de los equipos de protección individual (EPI) apropiados.
- Se recomienda suspender las sesiones clínicas y otras reuniones de más de 4-5 médicos. En las imprescindibles, los médicos deberán llevar mascarillas, aunque estén asintomáticos, en vista de los últimos informes sobre el mecanismo de diseminación del virus.
- Elección de las secuencias terapéuticas y regímenes que, sin comprometer de forma relevante el pronóstico de los pacientes, sean más acordes a la situación actual, al reducir el riesgo de infección de los pacientes y el personal sanitario
- Valorar extracciones sanguíneas ambulantes en centros de salud, centros de especialidades o incluso a través de atención domiciliaria, según las posibilidades locales.
- El cribado telefónico previo a la visita presencial, cuando ésta es imprescindible, puede ayudar a la identificación de pacientes sintomáticos sospechosos de infección.
- Asimismo, si la estructura del hospital lo permite, puede valorarse una estación de cribado a la entrada al hospital, donde los pacientes y familiares son interrogados acerca de sus síntomas y su temperatura corporal registrada. En caso de sospecha de infección, los pacientes y/o acompañantes no deberían entrar en contacto con otros pacientes y médicos, debiendo ser manejados de la forma establecida en caso de sospecha de infección por SARS-Cov-2.
- En cuanto a los estudios de evaluación de respuesta al tratamiento, se recomienda individualizar su realización en función de la situación de la paciente, valorando la posibilidad de demora si ello resulta seguro para ella, aun manteniendo un planteamiento flexible en caso de incidencias clínicas.
- En todos los casos, se indicarán a las pacientes las medidas de prevención de la infección por SARS-Cov-2 establecidas por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Se recomienda discutir explícitamente con las pacientes el balance riesgo/beneficio de los tratamientos, así como las alternativas disponibles en la situación de pandemia de COVID-19 teniendo en cuenta el pronóstico específico, la edad, las comorbilidades (obesidad, patologías pulmonar y/o cardíaca, diabetes e insuficiencia renal o hepática), y las circunstancias sociales de cada paciente y sus preferencias. Se recomienda dejar constancia por escrito de este proceso en la historia clínica en línea con las recomendaciones generales de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- Individualizar la necesidad de transfusiones sanguíneas limitándolas a cuando sean estrictamente necesarias.

- En cuanto a la atención de las pacientes incluidas en ensayos clínicos, el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama se alinea con las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del 16 de Marzo de 2020 y las actualizaciones periódicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y está realizando recomendaciones específicas para cada ensayo clínico con pacientes en tratamiento activo.

2. Cirugía

El Colegio Americano de Cirujanos (CAC) ha establecido unas pautas para la cirugía del cáncer de mama (CM) en función de las tres fases de la epidemia, que prácticamente no contemplan la cirugía oncológica en las fases finales de ocupación importante de los hospitales por pacientes infectados de COVID-19. La mayoría de los hospitales españoles se encuentran actualmente en fases avanzadas, por lo que, de seguir las recomendaciones del CAC, se renunciaría a la cirugía del cáncer de mama por un periodo de tiempo de duración desconocida.

Creemos que la decisión de posponer o proceder a la cirugía del CM debe tomarse en el contexto de la situación de cada hospital. Si el hospital puede garantizar un medio relativamente limpio y seguro para las pacientes, la cirugía es una opción que no debe descartarse a priori en el momento actual, dado que los requerimientos de UCI son muy escasos tras la cirugía del cáncer de mama.

El escenario ideal sería aquel en el que la cirugía, pudiera permanecer como “santuario libre de COVID-19”. Como en el momento actual este objetivo resulta difícil, es importante establecer nuevas estrategias que reduzcan el riesgo de contagio asociado al procedimiento quirúrgico:

- Antes del procedimiento quirúrgico es necesario confirmar en lo posible que tanto las pacientes como el personal sanitario implicado en las cirugías tienen un test negativo de COVID-19 y están asintomáticos.
- Visita pre-quirúrgica de la paciente en los Servicios de Cirugía y de Anestesia el mismo día, manteniendo distancia de seguridad y, si es posible, con el acompañante en la sala de espera.
- La cirugía debe ser lo menos agresiva posible y, cuando se pueda, en régimen de cirugía mayor ambulatoria, especialmente en las pacientes mayores, para reducir en lo posible la estancia en el hospital.
- Minimizar en lo posible las visitas en el postoperatorio utilizando suturas reabsorbibles y drenajes solo cuando sean imprescindibles.
- La reconstrucción autóloga debe ser diferida.

Aun en aquellos hospitales en condiciones de seguir realizando cirugía del cáncer de mama, debe plantearse una estrategia de reducción del número de intervenciones, basada en la introducción de tratamientos neoadyuvantes que permitan retrasar la cirugía hasta un momento en el que la pandemia se atenúe.

En los hospitales en los que la cirugía del cáncer de mama esté más limitada, deberían seleccionarse los casos en los que es más difícil justificar un retraso, como el fin de la terapia neoadyuvante en enfermas en que se considera que no es posible o recomendable prolongar dicho tratamiento.

3. Neoadyuvancia.

En las pacientes en estadios precoces que vayan a iniciar o estén en curso de tratamiento (neo)adyuvante con quimioterapia deben tener un test de PCR para COVID-19 negativo antes de iniciar o continuar con su tratamiento. En caso de positividad se retrasará dicho tratamiento hasta confirmarse negatividad con una nueva PCR que se debería realizar en las 2-3 semanas siguientes.

Cáncer de mama triple negativo

El tratamiento quimioterápico es crucial para la cura de estos tumores. La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento inicial usual en tumores triple negativos de más de 1,5-2 cms. o con ganglios positivos, aunque puede usarse en cualquier tamaño tumoral. Creemos que las enfermas con estas características deben recibir quimioterapia neoadyuvante según la práctica estándar durante la pandemia, aunque pueden seleccionarse los regímenes aceptados que se consideren que reducen más la exposición de las pacientes y su riesgo de infección (dando preferencia a esquemas de quimioterapia de menor duración, con menor riesgo de mielosupresión y trisemanales). Deben ponerse todos los medios disponibles para reducir el riesgo de infección por SARS-Cov-2, tanto durante la administración de la quimioterapia (hospital de día limpio, uso de material protector en la propia enferma y personal sanitario) como después (maximizar el aislamiento social, evitando incluso las excepciones actualmente permitidas, como salir a comprar, o visitar a familiares ancianos). El uso de factores estimulantes de colonias junto con la quimioterapia es muy recomendable. No nos parecen aceptables las reducciones de la dosis de quimioterapia para reducir el riesgo de mielosupresión.

Un problema particular lo representan las mujeres mayores de 70 años, en las que el riesgo de complicaciones graves en caso de infección por SARS-Cov-2 es mayor. En estos casos, debe discutirse con la enferma el balance beneficio/riesgo de la quimioterapia neoadyuvante. La cirugía inicial (mientras esté disponible) es una opción en espera de que en 4-5 semanas mejore la situación para iniciar el tratamiento quimioterápico ajustado al riesgo, que será necesario en la gran mayoría de los casos tras la cirugía y no debería demorarse más de ese periodo.

En las enfermas de menos de 70 años que rechacen tajantemente recibir quimioterapia neoadyuvante por miedo a infección por SARS-Cov-2, la cirugía inicial puede ser también una opción, con las mismas consideraciones.

Cáncer de mama HER2-positivo

El tratamiento quimioterápico asociado a anticuerpos monoclonales anti-HER2 también es crucial para la cura de estos tumores. De igual forma, la quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento inicial usual en tumores HER2-positivos de más de 1,5-2 cm o con ganglios positivos, aunque puede usarse en cualquier tamaño tumoral. Creemos que las recomendaciones para el manejo de este subtipo se superponen con las sugeridas para el cáncer de mama triple negativo recogidas en el apartado anterior.

Cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2-negativo (“luminal”)

La mayoría de los tumores luminales son de riesgo bajo de recurrencia, por lo que la cirugía es la terapia inicial de elección. En aquellas mujeres que no deseen operarse en la situación actual, o si existe sobrecarga de quirófanos, la terapia endocrina neoadyuvante encaminada a retrasar la cirugía hasta que pase la actual crisis puede ser una opción a considerar, particularmente en mujeres mayores de 70 años, y en pacientes con tumores con alta expresión de receptores hormonales y KI67 bajo.

En los tumores luminales, el beneficio esperable de añadir quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) a la terapia endocrina puede estimarse mediante factores clínico-patológicos clásicos. Las enfermas con grado histológico 3, KI67 elevado o afectación axilar importante en general se benefician más de la quimioterapia. Las plataformas genómicas (Oncotype, Mammaprint, Prosigna, Endopredict) y las herramientas online como ePrognosis (<https://eprognosis.ucsf.edu/>) aportan un valor añadido para establecer el pronóstico y la necesidad de quimioterapia.

En los tumores luminales de alto riesgo, la quimioterapia neoadyuvante (en contraposición a la quimioterapia postquirúrgica) puede aportar beneficios a la paciente en términos de aumento de la tasa de cirugías conservadoras y establecimiento del pronóstico, pero no de aumento de supervivencia. Estos beneficios deben analizarse en conjunto con el posible aumento del riesgo de infección por SARS-Cov-2 y la disponibilidad de cirugía, para decidir si la cirugía inicial puede ser la mejor opción (aunque la quimioterapia deberá administrarse después en todo caso).

Las precauciones sobre el uso de la quimioterapia neoadyuvante son las mismas descritas para los tumores triple negativos.

4. Adyuvancia.

Recomendaciones generales:

- En general, las consideraciones discutidas para quimioterapia neoadyuvante son aplicables a la quimioterapia adyuvante.
- En pacientes mayores de 70 años, debe evaluarse adecuadamente el estado de salud para estimar las expectativa de vida y el balance riesgo/beneficio de la quimioterapia. Herramientas online como ePrognosis <https://eprognosis.ucsf.edu/> y las plataformas genómicas pueden ser de utilidad.
- Puede valorarse el retrasar el inicio de terapias sistémicas adyuvantes inmunosupresoras hasta un momento en el que la pandemia presente menor tensión de los recursos hospitalarios o riesgo de contagio, aunque la decisión debe tomarse individualmente en base al riesgo de la paciente y el subtipo del tumor.

Cáncer de mama triple negativo

- A. La quimioterapia adyuvante es una parte crucial del tratamiento de estos tumores y debe ser administrada de la manera más eficaz posible en el contexto actual.
- B. El retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante del cáncer de mama triple negativo se asocia con un incremento del riesgo de recidiva y muerte. En estos tumores recomendamos empezar la quimioterapia adyuvante no más tarde de 2 meses tras la cirugía.
- C. En los pacientes de edad avanzada con claro beneficio/riesgo para el uso de quimioterapia adyuvante, deben valorarse esquemas con poca toxicidad hematológica y baja frecuentación hospitalaria. Considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para reducir el riesgo de neutropenia.
- D. En las pacientes jóvenes, se valorará individualmente el tipo de régimen a utilizar y se recurrirá a factores estimulantes de colonias para reducir el riesgo de infecciones.
- E. La extensión del tratamiento adyuvante con capecitabina durante 6-8 meses en pacientes de alto riesgo o con ausencia de respuesta completa patológica tras quimioterapia neoadyuvante no debe suponer un problema, aunque recomendamos valorar la realización de extracciones sanguíneas en centros de salud, centros de especialidades o incluso a través de atención domiciliaria, según las posibilidades, y el control telefónico de la toxicidad.

Cáncer de mama HER2-positivo

- A. La quimioterapia adyuvante y los anticuerpos monoclonales son una parte crucial del tratamiento de estos tumores y deben ser administrados de la manera más eficaz posible en el contexto actual.
- B. En tumores HER2-positivo/Receptor hormonal-positivo no existen datos para el uso exclusivo de terapia adyuvante basada en anti-HER2 y terapia endocrina, por lo que no se recomienda como opción válida durante la pandemia.

- C. Recomendamos valorar el uso de trastuzumab subcutáneo para reducir el tiempo de permanencia hospitalaria.
- D. La duración estándar de la exposición a la terapia anti-HER2, contando la fase neoadyuvante y adyuvante es de 52 semanas. Sin embargo, en tumores HER2-positivo de buen pronóstico, estadios I-II o con respuesta completa patológica tras quimioterapia neoadyuvante, podría valorarse en la situación actual una menor duración del tratamiento con trastuzumab (6 meses), para reducir el número de visitas hospitalarias.
- E. En caso de utilización de quimioterapia neoadyuvante asociada a anticuerpos anti-HER2, es admisible retrasar la continuación de la terapia anti-HER2 adyuvante (2-3 meses).
- F. En tumores en los que no se haya obtenido una respuesta completa patológica tras quimioterapia neoadyuvante no vemos inconveniente en la situación actual para la administración adyuvante de trastuzumab-TDM1. Se puede demorar su uso hasta tres meses tras la cirugía

Cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2-negativo (“luminal”)

- A. En tumores con estadios II, si el perfil inmunohistoquímico así lo indica, recomendamos el uso de plataformas genómicas, incluyendo tumores con afectación ganglionar limitada, para limitar el uso de quimioterapia.
- B. Herramientas online como PREDICT son también de utilidad para estimar el riesgo de recidiva y el beneficio de la quimioterapia adyuvante [<https://breast.predict.nhs.uk/>]
- C. En tumores que han recibido tratamiento hormonal neoadyuvante, recomendamos el uso de PEPI score para guiar la decisión de quimioterapia adyuvante.
- D. En el caso de que la evaluación riesgo/beneficio indique el uso de quimioterapia adyuvante, se puede retrasar su inicio hasta un máximo de tres meses tras la cirugía sin detrimento en la eficacia.
- E. Los regímenes mielotóxicos deben administrarse junto con G-CSF profiláctico desde el primer ciclo.

5. Radioterapia.

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo aumentado de sufrir complicaciones respiratorias graves en caso de padecer una infección por SARS-Cov-2. Por ello las sociedades europea, *European Society of Radiation Oncology* (ESTRO), y la americana *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) plantean diversas estrategias que van desde retrasar la irradiación, o favorecer la omisión de la misma en algunos casos muy seleccionados, al empleo de esquemas de irradiación ultracortos o incluso irradiación preoperatoria.

Retrasar la irradiación

En aquellas pacientes en las que se pueda, se valorará retrasar la irradiación hasta un máximo de 12 semanas tras la cirugía.

Valorar omitir la irradiación

Las guías internacionales proponen valorar la omisión de la irradiación en aquellos casos de pacientes mayores de 70 años, con un tumor inferior a 2 cm, Grado I, sin signos de mal pronóstico local (ausencia de infiltración angio- linfática y perineural), márgenes quirúrgicos no afectados, ausencia de afectación ganglionar, receptores hormonales positivos y HER2- negativo, y siempre de acuerdo con que la paciente asuma un mayor riesgo de recidiva local.

Irradiación con esquemas ultracortos

El Grupo Español de Oncología Radioterápica de Mama (GEORM), recomienda adelantar la implantación de los esquemas ultracortos y no omitir la irradiación en ninguna paciente en la que esté indicada, de acuerdo con el protocolo RHEMA que está basado en los resultados de los estudios UK FAST Trial, UK FAST-FORWARD Trial y HAI-5.

En casos seleccionados, de acuerdo a los criterios definidos por los grupos cooperativos de GEC-ESTRO y ABS-ASTRO (edad >50 años, T <3cm, pN0, G1-2, luminal A), puede considerarse la realización de irradiación parcial de la mama bien mediante radioterapia intraoperatoria en el momento de la tumorectomía/cuadrantectomía o bien mediante radioterapia externa administrando dosis de 30 Gy en 5 fracciones diarias de 6 Gy sobre lecho tumoral con margen.

Irradiación preoperatoria

El retraso en la intervención quirúrgica derivado de la crisis actual puede provocar que se retrase el tratamiento local en pacientes en las que este tratamiento sea muy importante. La irradiación preoperatoria es una opción a considerar, ya que se asocia con una tasa no despreciable de respuestas patológicas que permiten retrasar la cirugía, e incluso, mejorar el pronóstico de las pacientes. GEORM ha elaborado el protocolo RAPOCAMA de irradiación preoperatoria.

Finalmente, para las pacientes de mayor edad, a las que probablemente no se indicará cirugía, se propone el esquema hipofraccionado (6,5 Gy semanales durante 5 semanas hasta una dosis total de 32,5 Gy), pudiendo administrar una sobrepresión de 2 fracciones de 6,5 Gy. En este

caso si se quieren incluir los ganglios, éstos se irradiarán con fracciones de 5,5 Gy hasta una dosis total de 27,5 Gy.

6. Enfermedad metastásica luminal

El tratamiento de la Enfermedad Metastásica Luminal tiene un objetivo paliativo: mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

En la crisis visceral las guías recomiendan la quimioterapia como el tratamiento de elección, aunque este concepto está en revisión desde la incorporación a la clínica diaria de los inhibidores de CDK 4/6 (CDK4/6-i). En el momento de crisis actual excepcionalmente puede considerarse el tratamiento de la crisis visceral con agentes CDK4/6-i junto con la terapia endocrina en situaciones en las que consideremos que la enfermedad puede ser muy sensible a la terapia endocrina.

En las mujeres premenopáusicas, hay suficiente evidencia para establecer que la supresión ovárica añadida a la terapia endocrina estándar mejora la supervivencia en aquellas mujeres premenopáusicas con Cáncer de Mama Metastásico luminal. Por esa razón debemos inducir la supresión ovárica en estas pacientes, bien con análogos de LHRH administrados mensualmente (p.e Goserelina 3.6 mg sc) o bien mediante ooforectomía quirúrgica. En la situación de emergencia actual parece preferible la supresión ovárica hormonal a la quirúrgica.

El tratamiento con CDK4/6-i se asocia con neutropenia grado >3 en un alto porcentaje de pacientes (>60%) y linfopenia grado >3 en un pequeño grupo de pacientes (~6%). La neutropenia se puede asociar a mayor riesgo de sobreinfección bacteriana que pueda complicar una infección vírica, mientras que la linfopenia está asociada con una evolución más desfavorable en aquellas personas que tengan infección por SARS-Cov-2. En el contexto de pandemia actual no hay aún una evidencia suficiente para desaconsejar el tratamiento con CDK4/6-i en pacientes con Cáncer de Mama Metastásico y enfermedad luminal. En cualquier caso, se debe ponderar individualmente el beneficio/riesgo de iniciar o continuar un tratamiento con CDK4/6-i. En caso de linfopenia, puede valorarse la supresión transitoria del inhibidor de CDK 4/6, manteniendo la terapia endocrina, hasta que pase la situación actual de crisis.

Tras la progresión a los CDK4/6-i se recomienda valorar una segunda línea de terapia endocrina asistencial. La combinación de everolimus con una hormona debe valorarse en detalle porque este fármaco puede producir complicaciones, particularmente neumonitis tóxica o inmunosupresión, que pueden generar confusiones diagnósticas o complicar el curso de una infección por SARS-Cov-2.

En ausencia de una sospecha clínica de infección por SARS-Cov-2 no hay una recomendación específica de que se tenga que testar a las pacientes con enfermedad metastásica luminal que vayan a empezar un tratamiento paliativo con terapia endocrina +/- CDK4/6-i. La excepción sería en aquellas pacientes en las que sepamos que hayan tenido un contacto amplio con personas infectadas de COVID-19.

En las pacientes con infección por SARS-CoV-2, idealmente habría que comprobar la negatividad para el virus antes de considerar la reintroducción del CDK4/6-i, en monoterapia o en combinación, y lo mismo aplica a cualquier otra terapia citotóxica. Si no existe la posibilidad de testado, una opción razonable es esperar al menos 2 semanas desde que haya

desparecido toda la sintomatología asociada a infección COVID-19 y en ese momento ponderar la necesidad (riesgo/beneficio) de la reanudación del tratamiento.

En cuanto a la terapia citotóxica, aunque los taxanos y las antraciclinas son los fármacos que obtienen tasas de respuestas más altas en la enfermedad luminal metastásica, en el contexto actual debe valorarse el uso de otras quimioterapias menos tóxicas, como la capecitabina o la vinorelbina oral. Si la opción final es un taxano, una antraciclina o eribulina, se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias.

7. Enfermedad metastásica triple negativa

Como recomendaciones generales para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama triple negativo (CMTN) con quimioterapia, y tras una evaluación individualizada, se recomienda:

- Ajustar los esquemas de quimioterapia para reducir el número de visitas presenciales, utilizando preferentemente esquemas trisemanales en lugar de semanales.
- Considerar la posibilidad de empezar terapia de soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para minimizar la neutropenia y reducir el uso de corticosteroides según las características del esquema utilizado.
- Dar preferencia a esquemas de quimioterapia oral (capecitabina, vinorelbina,...) como alternativa a la vía parenteral cuando ello sea posible.
- Valorar la opción de esquemas de quimioterapia con menor mielosupresión asociada y por lo tanto, menor riesgo de neutropenia febril, con preferencia de esquemas en monoterapia versus combinaciones y valorar el uso de factores estimulantes de colonias.

A continuación, realizaremos mención específica a algunas terapias biológicas empleadas en el tratamiento de las pacientes con CMTN avanzado:

- Inhibidores de PARP (como olaparib y talazoparib): considerar individualmente el beneficio frente al riesgo de mielotoxicidad (anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia) y el potencial de interacciones medicamentosas a través de CYP3A (olaparib) y P-gp (talazoparib) según ficha técnica. La neumonitis es un evento adverso poco frecuente (< 1% con olaparib) pero se debe considerar en este escenario.
- Antiangiogénicos (como bevacizumab): considerar individualmente el beneficio añadido frente al riesgo trombótico/hemorrágico en el contexto epidemiológico actual.
- Antiresortivos (como denosumab y ácido zoledrónico, entre otros): reconsiderar la administración de esta terapia de soporte en la situación actual, planteando su administración más espaciada (trimestral), salvo para terapia urgente de hipercalcemia.

8. Enfermedad metastásica HER2-positiva

1. Pacientes con enfermedad luminal HER2-positivo y Receptor hormonal-positivo

Podemos encontrar dos situaciones:

- A. Pacientes en tratamiento con quimioterapia y terapia anti-HER2 con enfermedad controlada, en las que nos podemos plantear suspender la quimioterapia e iniciar terapia endocrina oral con inhibidores de aromatasas (IA) +/- goserelina en pacientes premenopáusicas manteniendo el bloqueo anti-HER2.
- B. Pacientes que inician tratamiento de primera línea, en estos casos planteamos dos opciones según la edad:
 - En las pacientes de menos de 70 años puede plantearse la pauta que menos visitas hospitalarias precise y se asocie con menor riesgo de toxicidad. Paclitaxel cada tres semanas con doble bloqueo anti-HER2 puede ser una opción. Si se utiliza docetaxel, es recomendable el uso de factores estimulantes de colonias desde el primer ciclo.
 - En pacientes de más de 70 años pueden valorarse regímenes de quimioterapia poco mielosupresores, como capecitabina o vinorelbina más anticuerpos anti-HER2. La opción de hormonoterapia asociada a anticuerpos es una alternativa si la paciente tiene una carga tumoral baja.

Pueden utilizarse estas opciones también en líneas sucesivas.

2. Pacientes con enfermedad HER2-positivo y Receptor hormonal-negativo

- A. En pacientes en primera línea, en las que la supervivencia global supera los 5 años, si son menores de 70 años, especialmente si tienen síntomas de cáncer de mama, en las que no se pueda demorar el tratamiento, valorar iniciar quimioterapia con taxanos a ser posible en régimen trisemanal, y/o vinorelbina o capecitabina asociados a pertuzumab y trastuzumab minimizando las visitas hospitalarias con control telefónico y, en caso de regímenes mielosupresores, preferentemente con soporte de factores estimulantes de colonias para minimizar los riesgos.
- B. En caso de presentar enfermedad en tratamiento actual con una línea de quimioterapia en combinación con terapia anti-HER2 con enfermedad en respuesta, en los grupos de riesgo para COVID-19, como pacientes > de 65-70 años y/o con comorbilidad (diabetes, hipertensión arterial, etc) valorar mantener únicamente la terapia dirigida anti-HER2.
- C. En pacientes a partir de las segundas-terceras líneas, valorar régimen oral, por ejemplo un esquema lapatinib-capecitabina que permite permanecer en domicilio y menor riesgo de contagio. No descartar la administración de TDM-1 en pacientes jóvenes sin comorbilidad con las precauciones ya comentadas en nuestros hospitales de día.

En líneas sucesivas valorar, según beneficio y/o comorbilidad de acuerdo con la paciente, el retrasar alguna dosis para minimizar el riesgo durante la pandemia actual.

8. Testado SARS-CoV-2 de pacientes

Todos los pacientes con cáncer que están en tratamiento con terapia activa mielosupresora o lo han finalizado recientemente (≤ 3 meses) son más susceptibles a infectarse que la población sin cáncer. Cuando son diagnosticados por COVID-19, tienen un riesgo más elevado de sufrir eventos severos (necesidad de ventilación artificial o muerte) y se ha demostrado un deterioro más rápido. En este escenario, y sabiendo que cuatro de cada cinco pacientes con COVID-19 pueden ser asintomáticos, nuestra recomendación es que todos los pacientes que necesiten ser sometidos a una cirugía mayor o un procedimiento médico invasivo en el tracto respiratorio (ej: broncoscopia), sedación (ej: ciguía gastrointestinal, endoscopia, etc) o que inicien tratamiento mielosupresor deberán de ser testados para SARS-Cov-2, independientemente de la existencia de síntomas o su historia de contactos con casos infectados. En el caso de que haya restricciones debido a falta de recursos, se deberá priorizar el testado de los pacientes de alto riesgo (ej: ancianos, obesidad, diabetes, EPOC, hepatopatías, nefropatías, cardiopatías y fumadores severos).

En pacientes que sean positivos a SARS-Cov-2, el tratamiento mielosupresor deberá ser pospuesto hasta que el test sea negativo en las siguientes 2-3 semanas. Si no hay posibilidad de testar, los pacientes no deberán de tener síntomas durante, al menos, dos semanas antes de que se valore el beneficio/riesgo de retomar el tratamiento.

El tratamiento debe de posponerse, incluso si el test es negativo, en presencia de síntomas de infección como fiebre, tos seca, disnea, anosmia, ageusia, mialgias, síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea).

1. Pruebas basadas en detección del ARN viral: constatan una infección activa por el SARS-CoV-2, y permiten detectar pacientes con presencia del virus con clínica o asintomáticos, con el fin de tomar las acciones necesarias para prevenir la transmisión. El beneficiario fundamental es el propio individuo y tiene una dimensión de mejora en salud pública permitiendo el aislamiento de los infectados.

La mayoría de las pruebas para la detección directa del SARS-CoV-2 identifican el ARN viral mediante una amplificación basada en PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La muestra es sumergida en una solución inactivadora del virus, posteriormente se purifica el ARN y se amplifica mediante PCR con transcripción reversa.

Tipos de muestras: hisopo/torunda de nasofaringe u orofaringe obtenidas con torunda, siendo la primera de ellas más sensible. Si se obtienen ambas, pueden ser combinadas en una única reacción. Otras muestras útiles son los lavados broncoalveolares en pacientes con clínica de neumonía, el esputo y las muestras nasales y de mucosa oral.

Factores limitantes:

- 1) la cantidad de virus presente en un paciente en un momento concreto;
- 2) la detección del ARN no significa necesariamente que el virus sea transmisible;
- 3) la preservación del ARN, muy lábil, en la muestra.

2. Pruebas que determinan la respuesta del huésped al virus: se basan en la detección en sangre de anticuerpos IgM, IgA, IgG, o inmunoglobulinas totales, e identifican a individuos expuestos en algún momento a SARS-CoV-2. Permite detectar personas susceptibles de infección (prueba negativa) y facilita el manejo clínico definiendo a los pacientes potencialmente inmunes.

Tipo de muestra: Sangre periférica

Factores limitantes:

- 1) el desarrollo de anticuerpos en el huésped contra SARS–CoV-2 se inicia entre 7 y 11 días tras la exposición al virus;
- 2) se desconoce si la presencia de anticuerpos protege contra futuras infecciones por SARS-CoV-2 y durante cuánto tiempo.

Precauciones

Remitir las muestras adecuadamente identificadas, en bolsa de seguridad, siguiendo las recomendaciones de la OMS, (Laboratory biosafety guidance related to the novel coronavirus (2019-nCoV). Interim guidance 12 February 2020).

9. Criterios de UVI en pacientes oncológicos

Los pacientes con patología oncológica constituyen un grupo especialmente vulnerable a las consecuencias de la infección por SARS-Cov-2 porque la palabra cáncer se sigue asociando con incurabilidad inexorable o muerte próxima, incluso entre un sector de la clase médica.

Consideramos que numerosas pacientes con Cáncer de Mama pueden beneficiarse de Cuidados Intensivos en el momento en que la evolución de la neumonía o cualquier otra complicación así lo aconsejen. Las decisiones deben tomarse esencialmente basándose en el pronóstico de las pacientes. Algunos ejemplos serían:

- Pacientes anteriormente diagnosticadas de Cáncer de Mama, intervenidas, en revisiones en la actualidad y libres de enfermedad.
- Pacientes diagnosticadas de Cáncer de Mama en tratamiento con terapias (neo)adyuvantes, ya que se trata de un manejo terapéutico con intención curativa.
- Pacientes con metástasis únicas intervenidas, en revisiones o en tratamiento con terapia “adyuvante”, dado que el pronóstico de supervivencia es bueno.
- Pacientes con Cáncer de Mama metastásico en tratamiento con terapias diana en respuesta, para los que se presupone una mediana de supervivencias superior a 5 años.
- Pacientes en otra circunstancia no contemplada previamente, en respuesta, en los que se presuma una supervivencia prolongada, evaluados conjuntamente con oncología.

En general creemos que las decisiones sobre admisibilidad o no en Cuidados Intensivos de pacientes con Cáncer de Mama se beneficiarán de una consulta con el oncólogo responsable, que conoce con más profundidad los pormenores de la historia natural de la patología y de cada caso concreto, incluyendo su pronóstico y esperanza de vida.

Bibliografía consultada

Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114–118. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.027

Brunt, A.M. et al. FAST-Forward phase 3 RCT of 1-week hypofractionated breast radiotherapy:3-year normal tissue effects *Radiotherapy and Oncology*, Volume 127, S311 - S312

Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28:3111.

Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):31-45.

Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* American Medical Association; 2016;2:322–9.

Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clinical Oncology* 32 (2020) 279e281

Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ* 2020; 369: m1375.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925-1936

Fujii T, Le Du F, Xiao L, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1:1311–8.

Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3638-3646

Guía GEICAM de Práctica Clínica. Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. ©Copyright 2015. <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1738-1748

<https://seom.org/seom-frente-al-covid-19>

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/2020-medicamentososohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>

<https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fspecific-groups%2Fhigh-risk-complications.html

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

<https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19>

https://www.facs.org//media/files/covid19/guidance_for_triage_of_nonemergent_surgical_procedures_breast_cancer.ashx

https://www.nccn.org/members/committees/bestpractices/files/The_COVID-19_Pandemic_Breast_Cancer_Consortium_Recommendations_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf

Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381:307-316

Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27:1177-83.

Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343-53.

Lambertini M, Toss A, Passaro A, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open.* marzo de 2020;5(2):e000759.

Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science.* 2020 Mar 16.

Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337.

Lightowers SV, Boersma LJ, Fourquet A, et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives. *Eur J Cancer.* 201

Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 2019;37:559-69.

Monten C, Lievens Y, Olteanu LAM, et al. Highly Accelerated Irradiation in 5 Fractions (HAI-5): Feasibility in Elderly Women With Early or Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jul 15;98(4):922-930. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.229.

Park JH, Jonas SF, Dieci MV, et al. Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in patients with early-stage triple negative breast cancers (TNBC) in the absence of chemotherapy. *Annals of Oncology.* Elsevier; 2019;30:v55.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744–52.

Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 514-524.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2015;372:134–41.

Van Hulle H, Naudts D, Deschepper E, et al. Accelerating adjuvant breast irradiation in women over 65 years: Matched case analysis comparing a 5-fractions schedule with 15 fractions in early and locally advanced breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov;10(6):987-989. doi: 10.1016/j.jgo.2019.04.007.

von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;

You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 25.

Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 31]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763673>

Listado de autores

Angel Guerrero. Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.

Ángel Montero. Oncología Radioterápica. Hospital de Sanchinarro. Madrid.

Carlos Jara. Oncología Médica. Hospital Fundación Alcorcón, Madrid.

Elena Filipovich. Oncología Médica Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Federico Rojo. Patología. Hospital Fundación Jimenez Díaz de Madrid.

Fernando Moreno. Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

Jose Ángel García Sáenz. Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

Jose Enrique Alés. Oncología Médica. Complejo Asistencial de Ávila, Ávila.

Jose Ignacio Chacón. Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

Josefina Cruz. Oncología Médica. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Julia Gimenez. Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.

Luis de la Cruz. Oncología Médica. Hospital Virgen de Macarena de Sevilla

Manel Algara. Oncología radioterápica. Hospital del Mar de Barcelona.

Marta Santisteban. Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra, Navarra.

Miguel Martín. Oncología Médica. Instituto de Investigación Sanitaria del Gregorio Marañón, Madrid.

Sara López Tarruella. Oncología Médica. Instituto de Investigación Sanitaria del Gregorio Marañón, Madrid.

Documento revisado por los miembros de Junta Directiva del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama.