



Recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento oncológico del Cáncer de Mama en Uruguay durante la pandemia covid-19

Coordinación: Natalia Camejo, Cecilia Castillo, Lucía Delgado. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos generales de la atención médica de las pacientes portadoras de cáncer de mama (CM) en el contexto de la pandemia por COVID 19 son:

- Garantizar una atención oncológica adecuada; las pacientes portadoras de CM deben, a pesar de la pandemia, tener una atención que asegure las mismas tasas de curabilidad (cánceres localizados) y de supervivencia (cánceres avanzados) previos a la pandemia.
- Proteger a los pacientes con CM de la infección por el virus y de las complicaciones graves o letales.

Se debe tener en cuenta estas recomendaciones son dinámicas y podrán ser modificadas según la evolución de la epidemia en nuestro país.

RECOMENDACIONES GENERALES

Es de suma importancia en el momento de la pandemia que la toma de decisiones sea compartida con la paciente balanceando el beneficio de los tratamientos frente al riesgo asociado a la posibilidad de contagio por el SARS-CoV-2 y sus potenciales consecuencias, especialmente la necesidad de requerir ingreso hospitalario por complicaciones graves. En este sentido nuestra función como equipo de salud es generar un diálogo abierto con la paciente para que ampliamente informada y desde su perspectiva, se involucre en la toma de decisiones.

Siempre que sea posible se preferirán las consultas telefónicas, mientras las consultas en el Hospital se mantienen pero en forma reducida de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Respecto a los tratamientos, frente a opciones terapéuticas equivalentes, se preferirán las que reduzcan el número de visitas al hospital (ej: régimen cada 3 semanas versus semanal, tratamiento oral versus iv)

Se deberá evaluar además si las pacientes son candidatas a realizar una consulta con psicología médica vía telemedicina por síntomas de estrés, ansiedad, depresión, insomnio, negación, ira, miedo, etc. Es imprescindible la identificación de los mismos para poder brindar un apoyo psicológico durante este período.

Se deben mantener además las mismas recomendaciones que para la población general, entre las que se destacan: quedarse en casa, usar tapabocas al salir, no tocarse la cara (ojos, nariz, boca) hasta tener las manos limpias, al toser o estornudar cubrirse con el pliegue del codo, lavado de manos o utilizar alcohol en gel luego de tocar cualquier objeto o superficie, mantenerse a una distancia segura de al menos 2 mts con el resto de las personas.

1. RECOPIACIÓN DE DATOS EN PACIENTES Y CUIDADORES



Es importante durante el período pandémico realizar el relevamiento de los datos sobre la forma en que fueron asistidos los pacientes, así como sobre el impacto que tuvieron las modificaciones relacionadas con la asistencia con el fin de realizar los ajustes necesarios para optimizar la atención de los pacientes que requieran asistencia en este contexto sanitario.

2.SCREENING O DIAGNÓSTICO PRECOZ

En pacientes asintomáticas posponer el screening con mamografía durante la pandemia.

3.IMÁGENES Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

En pacientes con sintomatología mamaria o mamografía de screening BIRADS 4 y 5, proceder a la biopsia diagnóstica en un tiempo no superior a un mes. Asimismo, no diferir el diagnóstico en pacientes con lesiones BIRADS 3 si son pacientes de alto riesgo para desarrollar CM. En caso de lesiones BIRADS 3 en pacientes de riesgo bajo las biopsias diagnósticas podrán ser diferidas por un plazo de 3-4 meses.

4. ESTADIFICACIÓN

Para pacientes de reciente diagnóstico, se recomienda la discusión interdisciplinaria de los estudios de estadificación a realizar con el fin de limitar el número de visitas de la paciente al hospital. Se recomienda seguir las guías internacionales y nacionales y realizar estadificación con TC toraco abdominal y centellograma óseo en los casos con riesgo significativo de diseminación a distancia (ej tumores HER2 positivo, triple negativo, axila positiva).

5. CIRUGÍA DE LESIONES BENIGNAS

Considerar retrasar hasta superada la pandemia las cirugías de lesiones benignas, las cirugías por lesiones mamarias de riesgo como hiperplasias atípicas, carcinomas lobulares in situ, papilomas, etc, así como las cirugías mamarias reductoras de riesgo.

6. CIRUGÍA POR CM

Siempre que sea posible se preferirá la cirugía ambulatoria. En el caso de las cirugías susceptibles de alta el mismo día deberá garantizarse el alta oportuna. Luego del alta considerar realizar las visitas postoperatorias en forma telefónica.

Además siempre que sea posible se preferirá la cirugía conservadora a la mastectomía por su menor morbilidad. Se recomienda mantener la práctica de colocar expansores al realizar una mastectomía.

CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Considerar realizar o diferir la cirugía mamaria tomando en cuenta la etapa de la epidemia y el riesgo individual de COVID -19 (edad, comorbilidades).

En caso de sobrevenir un brote severo de la pandemia considerar:



- CDIS RRHH positivo: iniciar tratamiento con HT evaluando en forma telefónica a las 8 - 12 semanas; si no presenta progresión (tumor palpable, secreción por el pezón) podría diferirse la cirugía hasta 6 meses del diagnóstico.
- En el resto de los casos realizar control telefónico estrecho cada 4 semanas para descartar progresión (tumor palpable, secreción por el pezón) hasta que las condiciones para la cirugía sean seguras.

CARCINOMA INVASOR.

Considerar realizar o diferir la cirugía mamaria tomando en cuenta la etapa de la epidemia y el riesgo individual de COVID -19 (edad, comorbilidades)

En caso de brote severo será razonable considerar realizar un tratamiento neoadyuvante de quimioterapia +/- terapia antiHer2 u hormonoterapia o bien posponer la cirugía. Las decisiones terapéuticas deberán discutirse en un contexto interdisciplinario. **En este contexto considerar diferir la cirugía mamaria hasta 6 meses en los siguientes casos :**

- CM T1-T2NOMO con perfil biológico simil luminal A (bajo grado histológico, alta expresión de RRHH, HER2 negativo) y carcinoma lobulillar clásico. En esos casos se recomienda iniciar hormonoterapia neoadyuvante y realizar seguimiento clínico con intervalo no mayor de 8 semanas (opción válida en el manejo habitual del CM en mujeres posmenopáusicas). La reevaluación de los pacientes debe realizarse telefónicamente cada 4 semanas para descartar la progresión.
- Pacientes con comorbilidades significativas que corren el riesgo de complicaciones graves en caso de adquirir la infección por COVID-19 (pacientes de edad avanzada, patología respiratoria o cardíaca crónica, inmunosupresión) diagnosticadas de CM RRHH positivo que no tendrá indicación de quimioterapia por comorbilidades, considerar realizar HT neoadyuvante y diferir el procedimiento quirúrgico, considerando la reevaluación telefónicamente cada 4 semanas y ver a la paciente con intervalo no mayor 8 semanas desde el inicio del tratamiento para descartar progresión.

En caso de brote severo considerar diferir la cirugía mamaria hasta completar tratamiento neoadyuvante en los casos de:

- CM triple negativo y CM HER2 positivo con un estadio mayor a T1NOMO (estrategia acorde con las recomendaciones habituales del CM)
- CM RRHH positivos HER2 negativo que son candidatas a quimioterapia adyuvante por ej por axila positiva (ej N1). Se aconseja la discusión interdisciplinaria y considerar la realización según el caso de QT neoadyuvante o cirugía de inicio.



Se recomienda diferir las siguientes cirugías, hasta determinar condiciones de mayor seguridad por la pandemia en los casos de:

- Cirugías reconstructivas como aquellas que se realizan con tejido autólogo debido a tiempos operatorios prolongados.
- Cirugías paliativas en tumores mamarios estadio IV.

Considerar continuar con tratamiento quirúrgico en los casos de:

- Pacientes con diagnóstico de CM que finalizaron quimioterapia con o sin terapia anti HER2 neoadyuvante.
- Pacientes con diagnóstico de CM HER2 positivo y TN, estadio IA (T1N0M0)
- Pacientes con diagnóstico de CM T1T2 y/o N0N1 RRHH positivo Her2 negativo no candidatas a tratamiento de hormonoterapia o quimioterapia neoadyuvante (por ej por N1) , según el caso, luego de una discusión interdisciplinaria.
- Pacientes con diagnóstico de CM TN o Her2 positivo mayor a estadio IA no candidatas a tratamiento neoadyuvante luego de discusión interdisciplinaria.
- Recaída loco-regional en progresión y sin opción de manejo sistémico ni radiante pre-quirúrgico.

Se recomienda realizar la cirugía a la brevedad posible en:

Las pacientes que progresan bajo quimioterapia neoadyuvante, pacientes portadoras de sarcoma y de tumores filodes malignos.

7. TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

Recomendaciones sobre el tratamiento de quimioterapia:

Para pacientes en quienes el beneficio de la quimioterapia adyuvante sea escaso y puedan indicarse las terapias no inmunosupresoras (por ejemplo hormonoterapia), puede ser razonable omitir la quimioterapia en consideración de los riesgos de infección por COVID-19. En este sentido se recomienda discutir con la paciente la opción de no realizar quimioterapia cuando los beneficios en sobrevida son magros (<2-3%) aún en pacientes jóvenes así como en los casos en donde el beneficio es mayor pero continúa siendo escaso (<5%) en mujeres mayores de 65 años.

Al decidir realizar o dar continuidad a un tratamiento sistémico de quimioterapia adyuvante se recomienda:

- No indicar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes con sospecha de infección o historia de contacto de riesgo.
- Considerar la opción de coordinar el tratamiento en otro centro si el centro donde se asiste la paciente se encuentra muy afectado.
- Considerar realizar el testeo para COVID-19 previo a la indicación de tratamiento inmunosupresor, sobretodo en pacientes con comorbilidades de riesgo (ej diabéticos, EPOC, HTA, enf CV previa), situación socioeconómica de riesgo, riesgo significativo de



neutropenia grado 3-4 y que no han respetado medidas de aislamiento en las dos o tres semanas previas al inicio del tratamiento.

- En caso de presentar una infección por COVID interrumpir de inmediato el tratamiento inmunosupresor. Antes de decidir su reinicio, además de los criterios clínicos (como resolución de los síntomas respiratorios y permanecer sin fiebre en ausencia de antipiréticos) se recomienda confirmar la negatividad para SARS-CoV-2 mediante test molecular.
- Recomendar medidas estrictas de aislamiento social e higiene durante la quimioterapia tanto al paciente como a las personas que viven con él.
- Utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas profilácticos para reducir mielosupresión ± antibióticos profilácticos como en los regímenes de alto riesgo. Verificar su disponibilidad antes de coordinar el tratamiento.
- Minimizar el uso de glucocorticoides como antieméticos y como co-adyuvante.
- Evitar la colocación de porta cath.
- En pacientes que van a recibir taxanos balancear el riesgo de neutropenia asociado al docetaxel cada 3 semanas versus la concurrencia al centro de salud (traslado y estadía) en forma semanal.
- No están contraindicados los regímenes con densidad de dosis con el plan AC o EC con factores estimulantes de colonias granulocíticas profiláctico para las pacientes con CM HER2 negativo de alto riesgo (axila positiva o tumor triple negativo).
- En pacientes que son candidatas a recibir un esquema con antraciclinas y taxanos se desaconseja realizarlo en forma concurrente (ej esquema TAC) para evitar mayor riesgo de neutropenia.

En caso que ocurra un incremento importante de casos de COVID-19 y en consecuencia del riesgo asociado a la QT, una opción para evitar la neutropenia en el período de mayor riesgo de infección por COVID 19 es considerar iniciar la quimioterapia con paclitaxel semanal x 12 semanas seguido de AC o EC x 4.

- En pacientes con CM TN y enfermedad residual considerar completar la adyuvancia con capecitabine luego de la neoadyuvancia con QT.

Recomendaciones sobre el tratamiento con hormonoterapia:

Se recomienda realizar e tratamiento sistémico de hormonoterapia adyuvante según pauta habitual.

En pacientes premenopáusicas con indicación de hormonoterapia adyuvante que incluye la supresión ovárica, de preferencia administrar el agonista LHRH cada 3 meses en lugar de administrar una dosis mensual. En los casos que sea posible, realizar la administración domiciliaria.

Recomendaciones sobre el tratamiento con Trastuzumab adyuvante:

Considerar realizar el tratamiento con trastuzumab adyuvante por 6 meses en lugar de 1 año, sobretodo en pacientes de mejor pronóstico , es decir aquellas que combinen: axila negativa, RRHH + y T1 o T2, así como en aquellas pacientes con elevado riesgo de cardiotoxicidad.

Tener en cuenta que el trastuzumab subcutáneo requiere menor tiempo para su administración y cuidados que el trastuzumab intravenoso.



Recomendaciones específicas de acuerdo al subtipo biológico:

Exceptuando las situaciones descritas a continuación, el resto de las recomendaciones de los tratamientos neoadyuvante y adyuvante siguen siendo las habituales de la práctica clínica teniendo en cuenta además lo previamente considerado.

1. CM RRHH + HER2 NEU -

T1T2NOMO

En pacientes candidatas a recibir HT (RRHH positivos con alta expresión, grado bajo o pacientes con comorbilidades significativas o añosa) diagnosticadas en etapa de la epidemia en la cual se valore posponer la cirugía, considerar realizar HT neoadyuvante durante al menos 3-6 meses. La reevaluación de los pacientes debe realizarse telefónicamente cada 4 semanas para descartar la progresión y clínicamente a las 8 semanas.

Se recomienda continuar realizando el estudio del perfil de expresión génica (ej Oncotype) y cuando los estudios genómicos no están disponibles considerar el uso de la prueba predict breastcancer (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>) en los casos que existan dudas sobre el beneficio de incluir la quimioterapia en el tratamiento adyuvante (grado alto, RRHH baja expresión, RP negativo, paciente menor 40 años). En caso de decidir iniciar QT se aconseja optar por régimen TC. Discutir en equipo interdisciplinario si realizar la cirugía de inicio o luego de QT neoadyuvante, considerando cada caso clínico en forma individual y teniendo en cuenta las condiciones sanitarias del centro de salud.

E II por N1 y EIII

Se aconseja la discusión multidisciplinaria y considerar la realización de QT neoadyuvante u HT neoadyuvante -si no es candidata a QT- teniendo en cuentas las recomendaciones realizadas previamente.

Si se realizó QT neoadyuvante y tuvo una respuesta clínica parcial/completa, y las condiciones sanitarias no son las adecuadas para la cirugía o la paciente presenta comorbilidades que aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas por COVID-19, en pacientes con CM RRHH+ se podría considerar el inicio de HT con el fin de diferir la cirugía hasta superada la situación actual. La reevaluación de los pacientes debe realizarse cada 3 semanas para descartar la progresión.

2. CM TN / HER2 positivo

Las pacientes con CM T1NOMO deben considerarse para la cirugía de inicio.

Las pacientes con enfermedad T2N0-3M0 o T0-4N1-3M0 se recomienda comenzar la quimioterapia neoadyuvante con o sin terapia anti HER2, según el estatus del HER2.

En las pacientes TN que finalizan la quimioterapia neoadyuvante y presentan enfermedad residual no están contraindicada la adyuvancia con capecitabine.

En las pacientes RRHH positivas HER2 positivas que recibieron tratamiento neoadyuvante con una respuesta clínica parcial/completa y cuando las condiciones sanitarias no son las necesarias para la cirugía o la paciente presenta comorbilidades que aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas por COVID 19, se podría considerar continuar con



terapia anti HER2 y asociar HT para diferir la cirugía. La reevaluación de los pacientes debe realizarse cada 3 semanas para descartar la progresión.

Con respecto a la terapia anti HER 2 adyuvante, realizar el tratamiento con trastuzumab por 6 meses en lugar de 1 año, sobretodo en pacientes de mejor pronóstico, es decir aquellas que combinen: axila negativa, RRHH+ y T bajos así como en aquellas pacientes con elevado riesgo de cardiotoxicidad.

8. TRATAMIENTO PALIATIVO:

Recomendaciones generales

En pacientes con CM metastásico se recomienda, cuando no es esencial realizar el examen físico, hacer las consultas en forma telefónica.

Los estudios de seguimiento en pacientes con enfermedad controlada se podrán posponer no más de 3 meses, considerando la situación epidemiológica y el riesgo individual. Los estudios de evaluación de respuesta podrán retrasarse, no más de un mes.

Para pacientes con enfermedad estable y que se encuentran recibiendo tratamiento de mantenimiento de quimioterapia, podrá considerarse su suspensión, tomando la decisión en conjunto con el paciente ampliamente informado.

Cuando esta indicada la QT, siempre que sea posible elegir un régimen de tratamiento que pueda realizarse en domicilio como la capecitabina. En todos los casos deben extremarse las medidas de prevención de infecciones (valorar indicación de testeo previo, utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas profilácticos, etc).

CM HER2 positivo

En pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con trastuzumab y pertuzumab desde hace más de dos años, se encuentran asintomáticas y presentan enfermedad mínima, considerar en conjunto con el paciente ampliamente informado, la suspensión del tratamiento e iniciar control trimestral.

CM TN

En las pacientes vírgenes de tratamiento se recomienda iniciar tratamiento sistémico paliativo. De acuerdo a la situación epidemiológica y al terreno considerar la posibilidad posponer nueva línea de QT en pacientes asintomáticas con pobre respuesta a la quimioterapia previa.

CM RRHH positivos HER2 negativos

En las pacientes con respuesta a la HT continuar con igual tratamiento.

El uso de inhibidores de CDK4/6 si bien no se contraindica, requiere tener en cuenta la relación riesgo/beneficio, especialmente en una población con factores de riesgo para complicaciones graves por COVID-19 debido al riesgo de neutropenia asociado al tratamiento. La dosis debe ajustarse para evitar el riesgo de neutropenia tanto como sea posible y el inicio de estos tratamientos puede retrasarse mientras se inicia al endocrinoterapia.



9. SEGUIMIENTO

De acuerdo a la severidad de la epidemia considerar diferir las consultas presenciales, realizando los controles mediante teleconsulta. Asimismo, considerar posponer los controles mamográficos de rutina en pacientes considerados con un riesgo relativamente bajo de recaída, y de aquellos que se encuentren asintomáticos.

Si bien las actividades grupales no serán posibles durante el período epidémico, se alentará a las personas a continuar la actividad física en casa tanto como sea posible.

En todos los casos se realizará el registro correspondiente en la historia clínica del paciente.

10. ASESORAMIENTO DE RIESGO GENETICO

A fin reducir las visitas al hospital, se recomienda realizar las consultas pre-test mediante teleconsulta, por plataforma zoom o similar, reservando las consultas presenciales para la entrega de resultados, sobre todo cuando confirman una predisposición hereditaria al cáncer.

REFERENCIAS :

1. National comprehensive cancer network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community. Available at: <https://www.nccn.org/covid-19/> (1st April 2020, date last accessed)
2. Gligorov J, Bachelot T, Pierga JY, et al. COVID-19 et personnessuivies pour un cancer du sein : recommandationsfrançaises pour la pratiqueclinique de Nice-St Paul de Vence, en collaboration avec le CollègeNationale des Gynécologues et ObstétriciensFrançais (CNGOF), la Sociétéd’Imagerie de la FEMme (SIFEM), la SociétéFrançaise de ChirurgieOncologique (SFCO), la SociétéFrançaise de Sénologie et PathologieMammaire (SFSPM) et le French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG) [COVID-19 and people followed for breast cancer: French guidelines for clinical practice of Nice-St Paul de Vence, in collaboration with the CollègeNationale des Gynécologues et ObstétriciensFrançais (CNGOF), the Sociétéd’Imagerie de la FEMme (SIFEM), the SociétéFrançaise de ChirurgieOncologique (SFCO), the SociétéFrançaise de Sénologie et PathologieMammaire (SFSPM) and the French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG)] [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. Bull Cancer. 2020;doi:10.1016/j.bulcan.2020.03.008
3. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer> (1st April 2020, date last accessed)
4. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>
5. Ontario Health, Cancer Care Ontario, “Pandemic Planning Clinical Guideline for Patients with Cancer”, <https://www.accc-cancer.org/docs/document/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guidelines> (2nd April 2020, date last accessed)
6. European Society for Medical Oncology (ESMO). The ESMO-MCBS Score Card [esmo.org https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale) (2nd April 2020, date last accessed).
7. World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak> (1st April 2020, , date last accessed).



8. *ESMO clinical practice guidelines: Breast cancer. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer> (1st April 2020, date last accessed)*