Gaceta Mexicana de Oncologia. 2017;16(6):331-339

Check for updates

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto de la resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico

Juan Ricardo Mendioza-Contreras, Eduardo Hernández-Garduño y Rodrigo Serrano-Ortiz

Centro Oncológico Estatal ISSEMyM

Recibido el 31 de julio de 2017; aceptado el 27 de noviembre de 2017
Disponible en Internet el 24 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE
Cáncer de mama metastásico;
Mastectomía paliativa;
Metastasectomía;
Supervivencia en etapa clínica IV

Resumen Objetivo: Evaluar el impacto de la mastectomía radical modificada (MRM) en la supervivencia global (SG) y el periodo libre de progresión (PLP) de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica (EC) IV atendidas en el Centro Oncológico Estatal (COE) ISSEMyM. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y de cohorte histórico donde se revisaron expedientes de pacientes con cáncer de mama metastásico del COE ISSEMyM. Se evaluó la eficacia del tratamiento quirúrgico del tumor primario con la prueba de Kruskal-Wallis para comparar la SG y el PLP en dos grupos. Se calcularon la SG y el PLP a cinco años con la prueba de *log-rank* graficado en curvas de Kaplan-Meier. Se usó el análisis multivariado de Cox para calcular los riesgos ajustados expresados con *hazard ratio* (HR) con intervalo de confianza (IC) del 95%.**Resultados:** Se identificaron 96 pacientes con cáncer de mama metastásico; 46 (48%) fueron excluidas por recibir un manejo quirúrgico previo a la referencia, por la suspensión injustificada del manejo médico-quirúrgico establecido y/o por no continuar con el seguimiento regular (desertoras). De las 50 (52%) pacientes incluidas para el análisis, a 34 (65%) se les realizó cirugía y a 16 (35%) no. El promedio de edad fue de 54 años (s ± 13). No hubo ninguna metastasectomía. Todas las pacientes operadas recibieron radioterapia (RT) en el lecho quirúrgico a dosis de 32.6 a 60 Gy. La SG, reportada en meses y de acuerdo al análisis univariado, fue mayor para las operadas que para las no operadas (28.5 [rango: 6-74.[3] vs. 9.7 meses [rango: 0.8-39.[2]; p = 0.001). Del mismo modo, el PLP fue mayor para las pacientes operadas que para las no operadas (20.6 [rango: 5.7-77.[3] vs. 7.5 meses [rango: 0.7-17.0]; p < 0.0001). Sin embargo, en el análisis multivariado se identificó un impacto «marginal» y sin significancia estadística de la cirugía en la SG (HR: 0.35; IC 95%: 0.12-1.03; p = 0.057) y un impacto positivo en el PLP (HR: 0.2; IC 95%: 0.07-0.56; p = 0.0021). La cirugía mejoró el PLP en la enfermedad oligometastásica (HR: 0.361; IC 95%: 0.14-0.93; p = 0.035). Y ofreció peor SG para los subgrupos moleculares triple negativo (HR: 5.56; IC 95%: 1.03-29.97; p = 0.045) y luminal B/con sobreexpresión HER2+ (HR: 8.9; IC 95%: 1.28-61.83; p = 0.027). **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que la resección del tumor primario en las pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en el COE ISSEMyM impactó de manera favorable en su PLP y de manera limítrofe en la SG, beneficiando particularmente a las pacientes con enfermedad oligometastásica en quienes, si bien la cirugía no les

E-mail para correspondencia: rmendioza@icloud.com (J.R. Mendioza-Contreras)

doi:10.24875/j.gamo.M17000100
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

KEY WORDS
Metastatic breast cancer;
Palliative mastectomy;
Metastasectomy;
Survival stage IV breast cancer

ayudó a vivir más, sí podríamos decir que impactó a favor de un mayor PLP. Además los hallazgos obtenidos en este estudio sugieren que dicha intervención debe evitarse en las pacientes con perfil molecular luminal B con sobreexpresión HER2+ y triple negativo, ya que carecen de beneficio tanto en la SG como en el PLP, puesto que la biología agresiva propia de dichas neoplasias no parece permitir dar el tiempo suficiente para que la MRM agregue beneficio alguno a la SG y/o el PLP. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Objective: Evaluate the impact of modified radical mastectomy on overall survival and progression free period of patients with stage IV breast cancer treated at the ISSEMyM State Cancer Center. **Material and Methods**: An observational, retrospective, and historical cohort study where patients with metastatic breast cancer from the ISSEMyM State Cancer Center were reviewed. The efficacy of surgical treatment of the primary tumor with Kruskal-Wallis test was evaluated. Comparing overall survival and progression-free survival (PFS) in both groups. OS and PFS were calculated at 5 years with Log-Rank test plotted on Kaplan and Meier curves. Cox multivariate analysis was used to calculate the adjusted risks expressed with Hazard ratio (HR) 95% confidence interval (CI). **Results:** We identified 96 patients with metastatic breast cancer. 46 (48%) were excluded because they received surgical management prior to referral, unjustified suspension of established medical-surgical management and/or failure to continue with regular follow-up. Of the 50 (52%) patients included for the analysis, 34 (65%) underwent surgery and 16 (35%) did not. The mean age was 54 years (s = ± 13). No metastasectomy. All with radiotherapy to the surgical bed at doses of 32.6–60 Gy. The overall survival, reported in months and according to the univariate analysis, was higher for the operated ones than for those that did not (28.5 months [range 6–74.3] vs. 9.7 months [range 0.8–39.2], p = 0.001). Similarly PFS was higher for patients operated on [20.6 months (range 5.7-77.3)] than for the non-operated [7.5 months (range 0.7-17.0)] (p <0.0001). However, in the multivariate analysis "marginal" and non-statistical significance of the surgery in the OS were identified (HR = 0.35, 95% CI 0.12–1.03 [p = 0.057]); but a positive impact on PFS (HR = 0.2, 95% CI 0.07–0.56 [p = 0.0021]). Surgery improved PFS in oligomethasic disease (HR = 0.361, 95% CI 0.14–0.93 [p = 0.035]). And offered worse OS for the molecular subgroups: Negative triple (HR = 5.56, 95% CI 1.03–29.97 [p = 0.045]) and Luminal B/with Her2 + overexpression (HR = 8.9, 95% CI 1.28–61.83 [p = 0.027]). **Conclusions:** Our findings suggest that resection of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer treated in the ISSEMyM State Cancer Center has a favorable impact on its PFS and borderline overall survival, particularly benefiting patients with oligomethasic disease in whom although the surgery did not help them to live longer we could say that it impact in favor of a greater PFS. In addition, the findings obtained in this study suggest that such intervention should be avoided in patients with a Luminal B profile with Her2+ overexpression and Triple Negative because they lack benefit in both OS and PFS, since the aggressive biology of these neoplasms, does not seem to give enough time for the mastectomy to add any benefit to the OS and/or PFS.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 3-4% de las mujeres con cáncer de mama se presentan con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico con una mediana de supervivencia de 18 a 24 meses, con remisiones completas a la quimioterapia sistémica poco comunes, con sólo una fracción de ellas con respuesta completa y que permanecen libre de progresión por un periodo prolongado[3,15]. La supervivencia y el PLP son el fin principal en la toma de decisiones terapéuticas para este grupo de pacientes. La terapia sistémica moderna ha evolucionado y al día de hoy contribuye de manera significativa a mejorar la supervivencia de estas pacientes trayendo a la discusión con principal atención en evitar los efectos adversos de la enfermedad locorregional no controlada. A este respecto, los estudios observacionales han sugerido que la cirugía del tumor primario (con y sin RT)[16] puede mejorar la supervivencia, y se han reportado medias de 18 a 42 meses frente a los 28.7 meses de las pacientes que no han recibido un manejo locorregional[7-14]. En estas series, el uso de la cirugía es relativamente común, y va desde el 40 hasta el 60%, a pesar de la falta de consenso[15]. La enfermedad local se considera un foco de células madre tumorales, por lo que se ha propuesto que la eliminación del tumor primario podría reducir la diseminación hematógena de poblaciones micrometastásicas. La resección quirúrgica de las áreas tumorales necróticas inaccesibles a la terapia sistémica puede controlar o incluso eliminar el advenimiento de células madre tumorales resistentes. Otra ventaja teórica se basa en la noción de que la mejor respuesta de la enfermedad, la supervivencia y el tiempo hasta la progresión se asocian con un menor número de células tumorales circulantes[17,18]. También se ha argumentado que la difusión del tumor puede poner en peligro el sistema inmunológico, ya que el tumor primario puede producir factores inmunosupresores que pueden ayudar a las células cancerosas a evitar su erradicación por el sistema inmune. En este contexto, la resección quirúrgica puede reducir la carga tumoral y disminuir la inmunosupresión perjudicial. Por último, los relativamente bajos riesgos de morbilidad y mortalidad asociadas con la cirugía representan otra ventaja que apoya su justificación en el ámbito del cáncer de mama metastásico[5,6].

Desventajas del tratamiento quirúrgico locorregional

El papel del tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico es controver-

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

sial, ya que se trata de un método invasivo cuyo beneficio no se ha establecido firmemente. La terapia sistémica es el principal tratamiento para este grupo de pacientes y no debe ser postergada por el tratamiento locorregional. Una desventaja teórica de la terapia local se basa en la hipótesis de que es posible que el tumor primario secrete sustancias que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos. De este modo, la eliminación de la enfermedad primaria podría inducir angiogénesis y promover la progresión de las metástasis[19]. Además, algunos creen que el trauma inducido por la cirugía y la anestesia puede generar citocinas que estimulan la proliferación neoplásica al comprometer la integridad del sistema inmunológico[20].

Impacto clínico del control quirúrgico locorregional en la etapa clínica IV

Los estudios con las muestras más grandes de pacientes que fueron publicados por primera vez acerca de este tema surgieron a partir del análisis de registros de cáncer nacionales e institucionales. El primer y más grande estudio lo publicaron Khan, et al., quienes analizaron a más de 16,000 pacientes con cáncer de mama metastásico registradas entre 1990 y 1993 en la Base de Datos Nacional del Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, y en quienes la resección quirúrgica completa del tumor primario con márgenes libres se asoció con una mejoría significativa de la supervivencia (SG a cinco años con márgenes libres: 18 vs. 7% sin cirugía; $p < 0.001$). Aun después de ajustar las posibles variables de confusión asociadas con la supervivencia, la cirugía con márgenes libres se continuó asociando a una mejor supervivencia (HR: 0.61; IC 95%: 0.58-0.65)[7]. Otro gran estudio reportado por Gnerlich, et al. evaluó a 9,734 pacientes con cáncer de mama metastásico identificadas en la base de datos del SEER desde 1988 hasta 2003; la mediana de supervivencia fue mayor en las pacientes tratadas con cirugía (36 vs. 21 meses; $p < 0.001$). En el análisis multivariado se encontró que las mujeres con cáncer de mama que se sometieron a la extirpación quirúrgica del tumor primario tenían un riesgo más bajo de mortalidad que las mujeres que no se sometieron a la cirugía (HR: 0.63; IC 95%: 0.60-0.66)[9]. Estos resultados fueron corroborados por una serie basada en un registro de datos clínicos en Ginebra donde se evaluó a 300 mujeres desde 1977 hasta 1996; también se encontró una asociación entre la mejoría de la supervivencia y la extirpación completa del tumor primario en el cáncer de mama en EC IV (HR: 0.6; IC 95%: 0.4-1.0; $p < 0.05$ «limítrofe»)[8]. Los investigadores de la Universidad de Washington en EE.UU. evaluaron a 409 pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas entre 1996 y 2005. Después de ajustar las variables que se asociaron con la supervivencia en el análisis univariado, la mediana de supervivencia fue mayor en las pacientes tratadas con cirugía que en las mujeres que no fueron llevadas a extirpación quirúrgica (32 vs. 15 meses; HR: 0.53; IC 95%: 0.42-0.67; $p < 0.001$)[10]. De la misma manera, los investigadores de la Universidad de Texas observaron una media de supervivencia mayor en las pacientes tratadas con cirugía (27 vs. 17 meses; $p < 0.001$). En el análisis multivariado, la intervención quirúrgica se asoció con una mejor SG (HR: 0.71; IC 95%: 0.56-0.91; $p = 0.006$)[11]. Los investigadores de la *British Columbia Cancer Agency* en Canadá reportaron el análisis de 733 mujeres con cáncer de mama metastásico en el momento del diagnóstico entre 1996 y 2005: el tratamiento locorregional de la enfermedad primaria con cirugía y/o RT radical se asoció con una mejor SG a cinco años (21 vs. 14%; $p < 0.001$) y mejor supervivencia libre de progresión locorregional (72 vs. 46%; $p < 0.001$). En el análisis de regresión de Cox, el tratamiento locorregional se asoció con una mejor supervivencia (HR: 0.78; IC 95%: 0.64-0.94; $p = 0.009$)[21]. Otro estudio realizado en el Centro Integral de Cáncer de los Países Bajos en Ámsterdam reportó mejor supervivencia a cinco años en las pacientes que se sometieron a la cirugía del tumor primario (24 vs. 3%; $p < 0.0001$). En el análisis multivariado, la cirugía mantuvo una mejoría significativa en la supervivencia (HR: 0.62; IC 95%: 0.51-0.76)[13]. Los investigadores del Hospital Nacional y Centro de Cáncer en Okayama (Japón) analizaron a 344 pacientes tratadas de 1962 a 2007 y encontraron una mayor supervivencia media en las pacientes con enfermedad metastásica tratadas con cirugía (27 vs. 22 meses; $p = 0.049$)[14].

Series institucionales que sugieren que no existe ninguna asociación entre el tratamiento locorregional y la supervivencia

A diferencia de los estudios descritos previamente, que sugieren que la supervivencia se inclina a favor del grupo de pacientes llevadas a tratamiento quirúrgico locorregional, otros estudios han reportado la poca o nula asociación entre el tratamiento locorregional y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico IV. En un análisis multivariado del *MD Anderson Cancer Center* en Texas (EE.UU.) la cirugía de la enfermedad primaria se asoció con una mejor supervivencia libre de progresión (HR: 0.54; IC 95%: 0.38-0.77; $p < 0.001$), pero sin significancia estadística en la SG (HR: 0.50; IC 95%: 0.21-1.19; $p = 0.12$)[24]. Del mismo modo, en un análisis del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en Nueva York, Neuman, et al. tampoco encontraron mejoría de la SG con la cirugía (HR: 0.71; IC 95%: 0.47-1.06; $p = 0.10$)[22]. En otro estudio de la Universidad de Harvard en Massachusetts no se identificó ningún impacto positivo en la supervivencia asociado al grupo de intervención quirúrgica del tumor primario al ajustar y analizar los grupos por edad, año de diagnóstico, localización de la enfermedad metastásica, receptor de estrógeno y uso de la terapia sistémica[16]. Finalmente, en un informe del Centro de Cáncer Massey en Virginia (EE.UU.) las pacientes tratadas con cirugía parecieron tener una mayor supervivencia que sus homólogas tratadas sin cirugía (25 vs. 13 meses). Sin embargo, este beneficio en la supervivencia desapareció una vez que los datos se ajustaron de acuerdo al uso de quimioterapia en el análisis multivariado[25]. Una advertencia de muchos estudios es la falta de información sobre la quimioterapia y la incapacidad de controlar esta variable como un factor importante del tratamiento. Además, hay que resaltar que estas series de estudios se llevaron a cabo antes del advenimiento de los tratamientos de quimioterapia modernos y no tomaron en cuenta el esquema específico de quimioterapia, la intensidad de la dosis, la respuesta a la terapia sistémica y el momento en que se llevó a las pacientes al tratamiento quirúrgico locorregional en relación con la quimioterapia.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

Los sesgos de los estudios retrospectivos

Hay que considerar las limitaciones de los análisis retrospectivos en la interpretación de los datos fundamentados en bases de datos nacionales y series institucionales. Estas limitaciones incluyen sesgos en la selección de pacientes y del tratamiento otorgado. Las razones por las que a algunas mujeres, pero no a otras, se les ofreció un tratamiento locorregional eran a menudo poco claras. La mayoría de los estudios trataron de controlar las variables de confusión mediante el análisis multivariado. Sin embargo, el uso de la cirugía fue más común en subgrupos específicos de pacientes en donde las seleccionadas para ser llevadas a la cirugía del tumor primario tenían características clínico-patológicas más favorables, incluyendo las siguientes: edad joven, caucásicas, menos comorbilidades, tumores más pequeños, enfermedad ganglionar limitada y con receptores de estrógeno positivos. También tenían la carga de enfermedad metastásica más limitada (oligometástasis) y tasas más altas de uso de quimioterapia. Además de estos sesgos de selección, algunos autores también han reconocido la imposibilidad de evaluar otros factores importantes que contribuyen al análisis del impacto en la supervivencia debido a la información insuficiente sobre variables como la subclasificación molecular, el esquema de quimioterapia, el grado histológico y los receptores hormonales.

Actualidades y estudios prospectivos

En la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en junio de 2016 se presentaron dos estudios que evaluaron el efecto de la resección del tumor primario en la SG de mujeres con cáncer de mama en EC IV y ambos llegaron a conclusiones encontradas. El estudio aleatorizado prospectivo realizado en Turquía llegó a la conclusión de que hay un beneficio de supervivencia a los cinco años[5], mientras que el otro estudio, basado en la base de datos de EE.UU., mostró una falta de beneficio[6].

El primer estudio[5] incluyó 274 mujeres turcas que se presentaron con cáncer de mama en estadio IV. Con base en la extensión de la enfermedad las pacientes recibieron cirugía en un promedio de cuatro semanas después de la quimioterapia (n = 138) o sólo quimioterapia (n = 136). La cirugía se realizó con un enfoque conservador de la mama (con RT en toda la mama) o bien fue una mastectomía (con o sin RT con base en la extensión de la enfermedad y la práctica institucional). Las pacientes con ganglios positivos recibieron una disección axilar, y la terapia hormonal y/o trastuzumab (anti-HER2) se daba si estaba indicada. Las características basales fueron similares en ambos grupos. La mayoría de las pacientes tenían un grado de diferenciación II-III, T2-3 y carcinoma ductal infiltrante. Aproximadamente el 30% de cada grupo tenían enfermedad HER2+. En el grupo de cirugía se presentó la enfermedad con receptores hormonales positivos (86%) más frecuentemente que en el grupo de terapia sistémica (73%) y menos enfermedades triple negativo (7 vs. 17%). Aproximadamente el 50% de las pacientes tenían sólo metástasis óseas. A los tres años de seguimiento, la SG fue del 68% para el grupo con cirugía y del 51% para el grupo con sólo terapia sistémica, lo cual no fue significativamente significativo (p = 0.10); Sin embargo, hubo diferencias identificadas hasta los cinco años de seguimiento: el 41.6% de pacientes del grupo de cirugía estaban vivas en comparación con el 24.4% del grupo que sólo recibió terapia sistémica (HR: 0.66; p = 0.005). La SG media en ese momento fue de 46 y 37 meses, respectivamente. Se concluyó que la cirugía del tumor primario agregó 7 meses más de vida a las pacientes con receptores de estrógeno/progesterona positivos, 12 meses a las pacientes HER2–, 14 meses a las pacientes < 55 años y 10 meses a las pacientes con metástasis ósea única. Además, la recaída locorregional fue 11 veces menor para el grupo con manejo quirúrgico (1 vs. 11%). Y hubo una reducción del 39% en la recaída.

El estudio norteamericano[6] incluyó a 112 pacientes con tumor primario intacto, diagnosticadas entre 2009 y 2012 en 14 instituciones. Después de la terapia sistémica de primera línea, seleccionada a discreción de cada médico responsable del tratamiento, las pacientes con respuesta clínica a la quimioterapia se consideraron entonces para la cirugía electiva (su tipo y extensión dependieron del criterio del médico tratante). La mediana de edad fue de 51 años, el tamaño tumoral promedio fue de 3.2 cm, la mayoría de las pacientes tuvieron receptores de estrógeno/progesterona positivos y algunos fueron HER2–. La enfermedad ósea sólo se identificó en el 46% de casos, y se observó enfermedad metastásica confinada a un solo órgano en el 57%. Con una mediana de seguimiento de 54 meses, la SG a tres años fue del 70% y la mediana de supervivencia fue de 69 meses. Un total de 94 pacientes (85%) respondieron a la terapia de primera línea (para luego someterse a una cirugía o no), mientras que 17 pacientes (15%) no respondieron. Para corregir el sesgo potencial en la comparación de supervivencia entre las respondedoras y las no respondedores, los investigadores llevaron a cabo el análisis sólo entre las pacientes que continuaban vivas a los seis meses de la terapia sistémica (se sabe que las pacientes que responden al tratamiento de primera línea logran una mejor supervivencia que aquéllas que no lo hacen). La mediana de supervivencia fue de 65 meses entre las que respondieron, con una tasa de supervivencia a los 30 meses del 78%, en comparación con sólo 13 meses para las pacientes que no respondieron, quienes tuvieron una tasa de supervivencia a los 30 meses del 24% (p < 0.001). Entre las 94 pacientes que respondieron, 39 procedieron con la cirugía electiva (mediana de tiempo: siete meses tras la quimioterapia). Estas pacientes tenían tumores más grandes y la mayoría presentaron enfermedad metastásica en un solo órgano; otros factores no fueron diferentes entre ambos grupos. En el análisis multivariado la cirugía del tumor primario no mejoró la SG entre las pacientes que respondieron a la terapia sistémica, las cuales tuvieron una supervivencia media de 71 meses versus 65 meses para el grupo de las que no recibieron intervención quirúrgica. Este hallazgo se traduce en el seguimiento a 30 meses en tasas de supervivencia del 77 y el 76%, respectivamente (p = 0.85). No se logró identificar un subgrupo molecular en particular en el que sí existiera un beneficio de la intervención quirúrgica.

Selección de pacientes para el tratamiento locorregional

En un análisis publicado por Rapiti, et al. la extirpación quirúrgica completa del tumor primario se asoció con una

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

mejor supervivencia, especialmente en mujeres con sólo metástasis óseas (HR: 0.2; IC 95%: 0.1-0.4; p = 0.001)[8]. En otro estudio realizado en Japón la SG fue mayor en las pacientes tratadas con cirugía, especialmente en las menores de 50 años (p = 0.02) y en aquéllas con oligometástasis (p = 0.01)[14]. En un análisis exploratorio, Neuman, et al. identificaron una asociación entre mejor supervivencia y cirugía del tumor primario, restringida a pacientes con receptores hormonales positivos o HER2/neu amplificado (p = 0.004), mientras que no se identificó que la intervención quirúrgica estuviera asociada con una mejor supervivencia en pacientes triple negativo (p = 0.44)[22]. Por último, un análisis de la *British Columbia Cancer Agency* encontró que entre las pacientes tratadas con terapia locorregional la supervivencia más favorable se observó en subconjuntos con edad más joven, buen estado funcional, receptores de estrógeno positivos, márgenes de resección libres y enfermedad distante limitada a un sitio (enfermedad metastásica ósea o menos de cuatro lesiones metastásicas)[21]. En conjunto, estos datos sugieren que el tratamiento locorregional puede considerarse razonablemente en los grupos con factores de riesgo favorables.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización del Comité de Ética en Investigación del COE ISSEMyM, en este estudio observacional, retrospectivo y de cohorte histórico se revisaron los expedientes de todas las pacientes atendidas en la institución hasta el año 2016 o hasta el momento de su defunción y que fueron conocidas por primera vez con el diagnóstico de cáncer de mama metastásico en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012. Este estudio evaluó la eficacia del tratamiento quirúrgico del tumor primario: la MRM para mejorar la SG y/o el PLP como parte del manejo oncológico integral inicial comparando estos desenlaces con los de pacientes no operadas. Se registraron las características demográficas, las variables de extensión de la enfermedad y la información de las piezas de patología.

Definiciones

- Supervivencia libre de progresión: tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de cáncer hasta la identificación objetiva de progresión de la enfermedad de acuerdo a los criterios de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) en su versión 1.1[1,2].
- Supervivencia global: tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de cáncer hasta el fallecimiento, independientemente de la causa[1].
- Cáncer de mama metastásico: se considera que se trata de un cáncer de mama en EC IV cuando en el momento del diagnóstico inicial se ha documentado actividad tumoral distante al sitio de origen de acuerdo a lo establecido por las guías clínicas de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (7.ª edición, 2010)[3].
- Oligometástasis: estado intermedio de la extensión del cáncer a distancia caracterizado por un espectro de metástasis limitadas por número (menos de cinco) y por sitio (de uno a tres órganos)[4].

Variables

- Independiente: tratamiento quirúrgico del tumor primario (MRM).
- Dependiente: tiempo en meses del PLP y de la defunción (SG).
- Variables identificadoras de grupo: edad, localización y volumen de la enfermedad metastásica (oligometástasis), clasificación molecular, grado histológico y afección ganglionar, tanto para el grupo llevado a cirugía como para el que no.

Criterios de inclusión

Toda paciente mayor de 18 años de edad con diagnóstico inicial de cáncer de mama en EC IV atendida en el COE ISSEMyM hasta el año 2016 o hasta el momento de su defunción y que fuera conocida por primera vez en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012 (es decir, que contara con un seguimiento mínimo de tres años).

Criterios de exclusión y no inclusión

Pacientes con cáncer de mama metastásico que ya hubieran recibido un manejo quirúrgico radical del tumor primario antes de su referencia a nuestro hospital.

Criterios de eliminación

Pacientes en quienes, por cualquier razón, se hubiera suspendido o interrumpido el manejo médico-quirúrgico estandarizado en las guías de práctica médica establecidas en el COE ISSEMyM.

Análisis estadístico

En el análisis univariado se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y la de chi cuadrada para variables dicotómicas con el fin de comparar la SG y el PLP de las pacientes operadas versus las no operadas. Se calcularon la SG del cáncer de mama en EC IV a los cinco años y el PLP comparando el grupo operado con el no operado con la prueba de *log-rank;* se mostraron en curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Se hizo uso del análisis multivariado de Cox de riesgos proporcionales para calcular los riesgos de progresión de enfermedad y de mortalidad crudos y ajustados expresados con la tasa de riesgo o HR con un IC del 95%. Para evaluar la contribución independiente de cada variable a la SG y el PLP, se incluyeron en el análisis multivariado de Cox las covariables conocidas y reportadas en la literatura que, según se sabe, se asocian con el pronóstico de cáncer de mama metastásico. Del programa de recopilación de datos de Epi Info™ se generó un archivo en Microsoft® Excel, que fue importado desde Statistical Analysis System-SAS/STAT® para la realización del análisis estadístico.

Implicaciones bioéticas y conflictos de intereses

Al día de hoy no existe un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que demuestre que el tratamiento quirúrgico impacta con evidencia suficiente y de manera es-

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

tadísticamente significativa como para recomendar el uso generalizado y rutinario de la cirugía del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico con la intención de mejorar la SG y/o el PLP, a excepción del tratamiento sistémico citotóxico, hormonal y/o terapia blanco, por lo que se descartan conflictos bioéticos para el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico del tumor primario y, en cambio, quedaron sólo en vigilancia.

Por otro lado, cabe mencionar que no hubo conflictos de intereses relacionados con el presente estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo revisado se identificaron 96 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en EC IV, de las cuales 46 fueron excluidas porque habían recibido algún manejo quirúrgico antes de su referencia a nuestro hospital, por haber suspendido el manejo médico-quirúrgico estándar establecido por nuestra institución y/o por no continuar con su seguimiento regular (desertoras). De las 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis, a 34 se les realizó una MRM y a 16 no se les dio manejo quirúrgico alguno. El promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 54 años (s = ± 13 años). Se identificó la presencia de enfermedad oligometastásica en el 91% de las pacientes operadas y en el 9% de las no operadas. Ninguna de ellas fue llevada a metastasectomía. Todas las pacientes operadas recibieron RT en el lecho quirúrgico (ciclo mamario completo) a dosis de 32.6 a 60 Gy. Del mismo modo, toda paciente que presentó enfermedad ósea metastásica y/o en el sistema nervioso central (SNC) fue llevada a RT paliativa a dosis de 30 Gy en 10 fracciones. Todas las pacientes recibieron el tratamiento sistémico estándar de acuerdo a su perfil molecular. Se encontró que el 20% de ellas eran menores de 45 años en el momento del diagnóstico. El 96% de las pacientes presentaron un carcinoma canalicular sin patrón específico y el resto, un carcinoma lobular de patrón clásico. Hasta el 32% presentaron enfermedad ganglionar clínica limitada a cN0-N1 y el 68%, enfermedad ganglionar extensa desde cN2a-cN3c. En lo que respecta al grado de diferenciación celular, el grado I (bien diferenciado) representó a tan sólo el 10% del total de las piezas de patología (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población analizada

Característica demográfica	Grupo						Análisis multivariado de Cox					
	Operadas		No operadas		Total		PLP			SG		
	n	%	n	%	n	%	HR	IC 95%	Valor de p	HR	IC 95%	Valor de p
Edad												
< 45	9	18%	1	2%	10	20%	0.865	0.3-2.0	0.74	0.616	0.2-1.4	0.279
≥ 45	25	50%	15	30%	40	80%	–	–	–	–	–	–
Afección ganglionar												
cN0-1	14	28%	2	4%	16	32%	–	–	–	–	–	–
cN2a-3c	20	40%	14	28%	34	68%	1.312	0.52-3.3	0.565	1.928	0.6-5.4	0.212
Patología												
Canalicular (sin patrón específico)	24	48%	24	48%	48	96%	–	–	–	–	–	–
Lobulillar (patrón clásico)	2	4%	0	0%	2	4%	–	–	–	–	–	–
Grado I	4	8%	1	2%	5	10%	–	–	–	–	–	–
Grados II y III	29	58%	11	22%	40	80%	1.480	0.19-11	0.706	0.372	0.07-1.96	0.244
Luminal A	8	16%	4	8%	12	24%	–	–	–	–	–	–
Luminal B HER2-	7	14%	5	10%	12	24%	3.727	0.59-23	0.160	8.907	1.28-61	0.027
Luminal B HER2+	7	14%	1	2%	8	16%	–	–	–	–	–	–
HER2+	5	10%	1	2%	6	16%	2.649	0.42-16	0.294	5.090	0.7-36	0.103
Triple negativo	7	14%	5	10%	12	24%	3.050	0.51-18	0.218	5.563	1.03-29	0.045
Oligometástasis												
Sí	21	91%	2	9%	23	46%	0.361	0.14-0.9	0.035	0.219	0.07-0.6	0.004
No	13	9%	14	91%	27	54%	–	–	–	–	–	–

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

Al comparar los grupos moleculares de las pacientes operadas con los de las no operadas se identificó que el 16 versus el 8% fueron luminal A; el 14 versus el 2%, luminal B/con sobreexpresión HER2+; el 14 versus el 10%, luminal B/HER2–; el 10 versus el 2%, con sobreexpresión HER2+, y el 14 versus el 10%, triple negativo, respectivamente. La SG, reportada en meses y de acuerdo al análisis univariado con la prueba de Kruskal-Wallis, fue mayor y estadísticamente significativa para las pacientes llevadas a MRM que para las que no recibieron ningún manejo quirúrgico del tumor primario (28.5 [rango: 6-74.3 vs. 9.7 meses [rango: 0.8-39.2; p = 0.001). Del mismo modo, el PLP fue mayor y estadísticamente significativo en el análisis univariado con la prueba de Kruskal-Wallis para las pacientes operadas que para las no operadas (20.6 [rango: 5.7-77.3 vs. 7.5 meses [rango: 0.7-17.0]; p < 0.0001) (Fig. 1). Sin embargo, al realizar el análisis multivariado de Cox se identificó un impacto «marginal» y sin significancia estadística significativa de la MRM en la SG (HR: 0.35; IC 95%: 0.12-1.03; p = 0.057) y un impacto positivo en el PLP (HR: 0.2; IC 95%: 0.07-0.56; p = 0.0021). Respecto a las variables analizadas y ya conocidas con mayor impacto en la SG y el PLP, de acuerdo a lo reportado en la literatura para el grupo de pacientes con cáncer de mama metastásico[7,14], en el análisis multivariado de Cox de nuestra población llevada a MRM identificamos que sólo un factor tuvo un impacto estadísticamente significativo en el PLP: la enfermedad oligometastásica, grupo en el que la cirugía mejoró el PLP (HR: 0.361; IC 95%: 0.14-0.93; p = 0.035). Por otro lado, en el análisis multivariado para el impacto de la MRM en la SG se encontró que la intervención quirúrgica tuvo un beneficio marginal y sin significancia estadísticamente significativa (HR: 0.353; IC 95%: 0.121-1.03; p = 0.057), mostrando particular beneficio en la enfermedad oligometastásica (HR: 0.219; IC 95%: 0.07-0.61; p = 0.004), pero un impacto negativo para los subgrupos moleculares triple negativo (HR: 5.56; IC 95%: 1.03-29.97; p = 0.045) y luminal B/con sobreexpresión HER2+ (HR: 8.9; IC 95%: 1.28-61.83; p = 0.027) (Tablas 2 y 3).

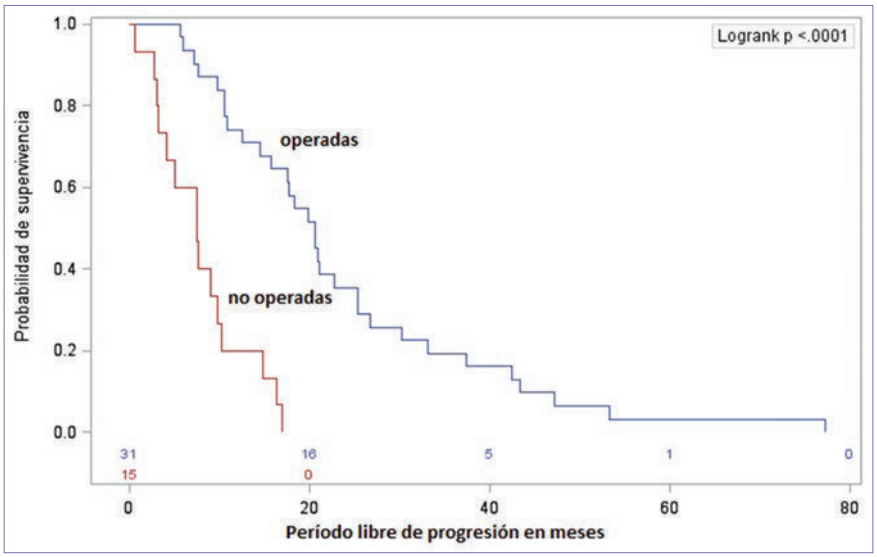

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier del PLP de mujeres operadas y no operadas.

Tabla 2. Análisis multivariado de Cox para la estimación del impacto de la cirugía en el PLP

Variable	HR	Límites de confianza con tasa de riesgo al 95%		Valor de p
Cirugía (MRM)	0.205	0.075	0.563	0.0021
Edad < 45	0.865	0.364	2.056	0.7429
Oligometástasis	0.361	0.14	0.934	0.0357
Sobreexpresión HER2*	2.649	0.428	16.399	0.2948
Luminal B con sobreexpresión HER2*	3.727	0.594	23.388	0.1603
Triple negativo*	3.05	0.516	18.033	0.2188
cN2-3†	1.312	0.52	3.311	0.5652
Grado de diferenciación II-III‡	1.48	0.192	11.398	0.7064

*En comparación con el luminal A.
†En relación con cN0-N1.
‡En comparación con el grado I de acuerdo al *Scar-Bloom-Richarson Score*.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

Tabla 3. Análisis multivariado de Cox para la estimación del impacto de la cirugía en la SG

Variable	HR	Límites de confianza con tasa de riesgo al 95%		Valor de p
Cirugía (MRM)	0.353	0.121	1.033	0.0573*
Edad < 45	0.616	0.256	1.481	0.2792
Oligometástasis	0.219	0.078	0.616	0.004
Sobreexpresión HER2†	5.09	0.717	36.151	0.1037
Luminal B sobreexpresión HER2†	8.907	1.283	61.834	0.027
Triple negativo†	5.563	1.033	29.965	0.0458
cN2-3‡	1.928	0.687	5.41	0.2123
Grado diferenciación 2-3§	0.372	0.07	1.967	0.2445

*Significancia «limítrofe».
†En comparación con el luminal A.
‡En relación con cN0-N1.
§En comparación con el grado I de acuerdo al *Scar-Bloom-Richarson Score*.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última actualización de 2012 a través de su portal web www.globocan.iarc.fr, el cáncer de mama ocupa el primer lugar a nivel mundial tanto en incidencia como en mortalidad en el género femenino. En países en vías de desarrollo como México una gran parte de estas mujeres debutan con enfermedad metastásica (9.6% de acuerdo a la Fundación del Cáncer de Mama A. C. [FUCAM] y a una edad promedio de hasta 10 años más jóvenes que sus semejantes en otros países como EE.UU (SEER[15]). La secuencia de las opciones terapéuticas define su supervivencia; por ello, el impacto que ha demostrado la intervención quirúrgica del tumor primario en la supervivencia libre de progresión en este grupo de pacientes es de gran importancia para justificar su realización de manera rutinaria. En este estudio encontramos que la MRM impactó de manera positiva favoreciendo el PLP en mujeres con cáncer de mama metastásico; sin embargo, no se encontró que favoreciera la SG (en realidad, mostró un beneficio «marginal» [p = 0.057], pero quizá podría alcanzarse un beneficio mayor al ampliar el tamaño de la muestra).

Al día de hoy no se han publicado estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos que ofrezcan evidencia con un poder de recomendación suficiente como para considerar el uso generalizado y rutinario de la mastectomía en la EC IV. Sin embargo, en el mes de junio de 2016, en la reunión de la ASCO, se presentó la discusión de dos trabajos prospectivos con conclusiones opuestas: el estudio turco[5] MF07-01, con resultados a favor de la intervención quirúrgica en la EC IV (presentado desde el *San Antonio Breast Cancer Symposium* en 2013 y sin publicación formal de sus conclusiones hasta este año), y el ensayo norteamericano[6] TBCRC 013, que sólo la recomienda en el escenario de un ensayo clínico, y no de manera rutinaria. Nuestra revisión retrospectiva coincide con las series internacionales —retrospectivas por igual— que se inclinan a favor de la intervención quirúrgica con el fin de mejorar la supervivencia libre de progresión[7-14], en conjunto con el tratamiento sistémico citotóxico, hormonal y/o terapia blanco. Sin dejar de lado —y ya es bien sabido— que el grupo molecular es quien define el comportamiento biológico de la enfermedad, con respecto a ello en este estudio encontramos que los grupos de pacientes con perfil molecular triple negativo y luminal B con sobreexpresión HER2+ se asociaron con una SG y un PLP más cortos (HR: 5.56; IC 95%: 1.03-29.97; p = 0.045; y HR: 8.9; IC 95%: 1.28-61.83; p = 0.027, respectivamente) que los del perfil molecular luminal A como grupo de referencia. Además, observamos una predilección del grupo con sobreexpresión HER2+ por progresar al SNC, lo que afecta directamente a la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes. Por otra parte, en nuestra serie, en congruencia con lo conocido al día de hoy[5,6,16], también identificamos que no toda la enfermedad metastásica se comporta de la misma manera, ya que su comportamiento clínico depende la cantidad y localización de las metástasis, lo que demuestra que la enfermedad oligometastásica impacta favorablemente tanto en la SG («limítrofe») como en el PLP (HR: 0.353; IC 95%: 0.121-1.03; p = 0.057 y HR: 0.361; IC 95%: 0.14-0.93; p = 0.035, respectivamente).

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la resección del tumor primario en las pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en el COE ISSEMyM impacta de manera favorable en su PLP y de manera limítrofe en la SG, beneficiando particularmente a las pacientes con enfermedad oligometastásica; si bien la cirugía no ayudó a vivir más a estas últimas pacientes, sí podríamos decir que impactó a favor de un mayor PLP, el cual a su vez tuvo un impacto positivo en la calidad de vida de este grupo de pacientes. Además, los hallazgos obtenidos en este estudio sugieren que dicha intervención debe evitarse en las pacientes con perfil molecular luminal B con sobreexpresión HER2+ y triple negativo, ya que carecen de beneficio tanto en la SG como en el PLP.

SUGERENCIAS

El presente estudio cuenta con la debilidad de ser una muestra de población pequeña y del sesgo de selección de las pa-

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

cientes candidatas a cirugía por parte del médico tratante, y, aunque no otorga la evidencia suficiente que ofrezca un grado de recomendación alto para su uso rutinario y generalizado, sí ofrece información importante para respaldar un estudio prospectivo aleatorizado en un subgrupo de pacientes bien seleccionadas con factores que permitan valorar su impacto a largo plazo en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone AM, Bushnell W, Denne J, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. Eur J Cancer. 2011;47(12):1763-71.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
3. Edge SB, et al. American Joint Committee on Cancer–Cancer Staging Manual. 7.ª ed. Springer; 2010. p. 347-69.
4. Correa RJ, Salama JK, Milano MT, Palma DA. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastasis Opportunities for Biology to Guide Clinical Management. Cancer J. 2016;22(4):247-56.
5. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): A study of turkish federation of the national societies for breast diseases. Breast J. 2009;15(4):399-403. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 & ASCO 2016.
6. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. TBCRC 013: A prospective analysis of the role of surgery in stage IV breast cancer. J Clin Oncol. 2016;34(20):2359-65. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 & ASCO 2016.
7. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 2002;132(4):620-6.
8. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, 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.
9. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. Ann Surg Oncol. 2007;14(8):2187-94.
10. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased longterm survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3345-51.
11. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg. 2008;247(5):732-8.
12. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. Breast Cancer Res Treat. 2009;115(1):7-12.
13. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. Eur J Surg Oncol. 2009;35(11):1146-51.
14. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. Oncol Rep. 2009;21(3):827-32.
15. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the united states, 1988-2011. JAMA Surg. 2016;151(5):424-31.
16. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage iv breast cancer with or without resection of primary breast site. Ann Surg Oncol. 2008;15(12):3384-95.
17. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cáncer. N Engl J Med. 2004;351(8):781-91.
18. Moussavi-Harami SF, Wisinski KB, Beebe DJ. Circulating tumor cells in metastatic breast cáncer: A prognostic and predictive marker. J Patient Cent Res Rev. 2014;1(2):85-92.
19. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal nodepositive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. Breast Cancer Res. 2004;6(4):R372-4.
20. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? Br J Cancer. 2001;85(4):490-2.
21. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, 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.
22. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? Cancer. 2010;116(5):1226-33.
23. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2008;15(6):1696-702.
24. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol. 2006;13(6):776-82.
25. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. Cancer. 2008; 113(8):2011-9.
26. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, Thacker LR, Bear HD. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. J Surg Res. 2010;161(1):83-8.
27. Cárdenas-Sánchez J, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 6.ª revisión. Colima: Elsevier; 2015.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018