

Supervivencia en pacientes con cáncer de mama estadio IV con manejo sistémico y quirúrgico

Survival in patients with stage IV breast cancer with systemic and surgical management

Fernanda Bravo¹ , Elsa Vásquez² , Arnon Oviedo³ , Fernando Herazo⁴  y Javier Cuello⁴ 

1 Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca

2 Departamento de Investigación de la Universidad CES, Medellín, Colombia

3 Clínica Nuevo Milenium, Tegucigalpa, Honduras

4 Departamento de Oncología Clínica de la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Colombia

Recibido: 22/02/2024

Aceptado: 18/03/2024

Publicado: 30/04/2024

RESUMEN

Introducción: El manejo sistémico es el pilar del tratamiento en las pacientes con cáncer de mama metastásico al debut. Sin embargo, la terapia conjunta (sistémica con cirugía local/locorregional) es objeto de investigación para determinar si ofrece un beneficio adicional en los resultados oncológicos. Los ensayos clínicos aleatorizados tienen reportes contradictorios en cuanto a supervivencia global, mientras que los estudios retrospectivos muestran un impacto favorable. Esta investigación tuvo como objetivo describir la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de pacientes con carcinoma de mama metastásico al debut, tratadas con terapia sistémica exclusiva o terapia conjunta. **Materiales y método:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con carcinoma de mama metastásico al debut de una clínica de referencia oncológica. Se evaluaron dos grupos de manejo: con terapia sistémica exclusiva vs. terapia conjunta. Los resultados principales evaluados fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, calculados mediante las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier y ajustados a las variables confusoras con modelos de Cox. **Resultados:** Recibieron terapia sistémica exclusiva 174 pacientes y 88 pacientes, terapia conjunta. La mediana de seguimiento fue de 58,38 meses; la supervivencia libre de progresión fue de 38,56 meses en el grupo de terapia sistémica exclusiva vs. 72,25 meses para el grupo de terapia conjunta. La supervivencia global fue de 42,4 meses (IC 95 % 33,23-51,56) en terapia sistémica exclusiva vs. 82,33 (IC 95 % 62,1-102,55) en terapia conjunta, ambos resultados estadísticamente significativos para el grupo quirúrgico. **Conclusión:** En pacientes con carcinoma de mama metastásico al debut, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron mejores en los tratados con terapia conjunta que en los manejados con terapia sistémica exclusiva.

Palabras Clave: cáncer de mama, cirugía, supervivencia, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Systemic therapy is the standard treatment in patients with metastatic breast cancer at debut. However, combined therapy (systemic therapy plus local/locoregional surgery) is under investigation to determine if it offers additional benefit on oncologic outcomes. Randomized clinical trials (RCTs) have yielded contradictory reports regarding overall survival (OS), while retrospective studies show a favorable impact. This investigation aims to describe the OS and progression-free survival (PFS) of patients with metastatic breast cancer at debut, treated with systemic therapy only or combined therapy. **Materials and method:** A retrospective cohort study of patients with metastatic breast cancer at the debut treated in a specialized cancer care center in Colombia. Two groups were evaluated: EST vs CT, i.e., systemic therapy and breast surgery, respectively. The primary outcomes were PFS and OS, calculated using Kaplan-Meier survival functions and adjusted for confounding variables with Cox models. **Results:** 174 patients received EST, and 88 patients received CT. Median follow-up was 58.38 months; PFS was 38.56 months in the EST group vs 72.25 months in the CT group. OS was 42.4 months (95% CI 33.23-

* **Autor de correspondencia:** Fernanda Bravo, ferxi34@unicauca.edu.co

Cómo citar: Bravo F, Vásquez E, Oviedo A, Herazo F, Cuello J. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama estadio IV inicial con manejo sistémico y quirúrgico. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(1): 21-35. <https://doi.org/10.33821/737>

51.56) in the EST group vs. 82.33 (95% CI 62.1-102.55) in the CT group; both results were statistically significant for the surgical group. **Conclusion:** In patients with metastatic breast carcinoma at debut, OS and PFS were better in those treated with CT than in those managed with EST.

Keywords: Breast neoplasms, surgery, survival, therapeutics.

1. Introducción

Del 3 al 8 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama pueden debutar con enfermedad metastásica [1]. El tratamiento estándar para estos casos es la terapia sistémica con la que se han mejorado significativamente la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), especialmente en aquellas pacientes con receptores hormonales o Her 2 positivo [2,3].

Actualmente, la cirugía se ha concebido con un enfoque terapéutico complementario, con el objetivo de paliar los síntomas y prevenir las complicaciones asociadas a la progresión local de la enfermedad [3]. Sin embargo, se ha sugerido también que tiene un potencial efecto benéfico para prolongar la SG de los pacientes a través de diversos mecanismos, como la reducción de la carga tumoral, la eliminación de células madre cancerosas, la reversión de la inmunosupresión inducida por el tumor, la reducción de la heterogeneidad clonal, la interrupción de la autosiembra del tumor primario, la interrupción del movimiento multidireccional de células tumorales entre el tumor primario y sitios distantes y la reducción de las actividades promotoras de tumores mediadas por las células madre cancerígenas [4].

Por lo anterior, el uso conjunto del manejo sistémico y quirúrgico en pacientes con cáncer de mama estadio IV ha sido objeto de investigación. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) reportan resultados contradictorios en cuanto a la SG de quienes reciben ambas terapias [3,5-7], mientras que los estudios retrospectivos, resultantes de experiencias en condiciones reales, muestran una mejoría en este parámetro [3,8-12], lo que proporciona así evidencia relevante en la toma de decisiones terapéuticas.

Sumada a los estudios anteriores, esta investigación tuvo como objetivo describir la SG y la SLP de pacientes con cáncer de mama estadio IV inicial, que recibieron terapia conjunta (TC) y terapia sistémica exclusiva (TSE) en un centro de referencia oncológico de la ciudad de Medellín, Colombia.

2. Metodología

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo, tomado de la base de datos de la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida de Medellín, entre 2013 y 2021. La recolección de los datos se realizó desde el 1.º de octubre del 2022 hasta el 15 de enero del 2023. Se registraron los datos de las personas que cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que la muestra correspondió al total de pacientes.

2.1. Pacientes

Los siguientes son los criterios de inclusión para el estudio: 1) pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama infiltrante estadio IV al diagnóstico, 2) confirmación histológica de la enfermedad primaria, 3) confirmación clínica o paraclínica de la enfermedad metastásica, 4) manejo con terapia sistémica sola o con cirugía local o regional, se consideró cualquier tipo de intervención quirúrgica en la mama o axila. Se revisaron 270 historias de pacientes que cumplían con dichos criterios. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: historias con más del 10 % de los datos perdidos, enfermedad estadio IV por progresión, embarazo, lactancia, cáncer de mama metacrónico y cáncer de mama como segundo primario.

2.2. Variables

La variable resultado principal fue la SG calculada desde el inicio del tratamiento hasta el último seguimiento o muerte por cualquier causa. La SLP fue una variable resultado secundario que se calculó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha del último seguimiento o en la que se documentó progresión.

Las variables se evaluaron en dos grupos de pacientes: manejo sistémico exclusivo y manejo conjunto (tratamiento sistémico más quirúrgico mamario o axilar). En ambos grupos se recopilaron las características de los individuos al momento del diagnóstico: edad, estado de la menopausia e índice

de masa corporal (IMC). También se registraron las características del tumor: tipo y grado histológico, subtipo molecular, tamaño tumoral, clasificación clínica y patológica de los ganglios regionales de acuerdo con la clasificación TNM [13], sitio y número de metástasis, fecha y sitio de la primera progresión.

La fecha del diagnóstico correspondió a la descrita en el primer estudio de extensión que documentó la enfermedad a distancia; si esta información no estaba disponible, se registró la fecha del reporte de biopsia que informó el cáncer, y si no se contaba con ninguna de las anteriores, se usó la fecha suministrada en la base de datos de la institución. Para la fecha de progresión de la enfermedad se registró la del primer estudio que la documentó. Finalmente, la fecha de corte para evaluar la SG fue el 8 de enero del 2023 a través de la plataforma Adres (www.adres.gov.co/consulte-su-ep).

2.3. Métodos estadísticos

Se realizó un análisis univariado para caracterizar a la población de estudio. En el caso de las variables cuantitativas se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para definir si se presentaban con promedios o medianas. Las variables cualitativas se presentaron usando frecuencias absolutas y relativas. La mediana de la supervivencia se calculó mediante la curva de Kaplan-Meier.

Para el análisis bivariado se calcularon las asociaciones con respecto a la supervivencia con cada uno de los factores de manera independiente. Para el caso de las variables cualitativas con ji al cuadrado de independencia y para las cuantitativas se calculó con la prueba t de student o U de Mann-Whitney (cuantitativa-cualitativa). Las diferencias en la supervivencia según covariables se calcularon con la prueba de log Rank test.

Se realizó un análisis multivariado para medir la asociación entre covariables y el tiempo a la presentación del evento mediante una regresión de Cox. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Como análisis de sensibilidad del posible efecto de confusión por indicación se realizó un análisis por propensity score con un modelo de regresión logística, estimando el efecto esperado en toda la muestra. La diferencia de probabilidades se presenta con su respectivo intervalo de confianza.

Todos los análisis se realizaron en el programa STATA versión 16.1

3. Resultados

Un total de 270 pacientes, todas mujeres, cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron ocho casos porque se desconocía la fecha de inicio del tratamiento, lo que dejó un grupo final de 262 pacientes; 174 recibieron TSE y 88, TC.

La [Tabla 1](#) muestra que los grupos de manejo estaban balanceados por sus características demográficas.

Tabla 1. Características demográficas

Características	Tratamiento sistémico (N = 174)	Tratamiento sistémico + quirúrgico (N = 88)	P
Edad, media ± desviación estándar	56.6 (13,4)	56.3 (14)	0.17
Estado menopáusico			
Premenopáusicas	48 (27.6)	26 (29.5)	0.77
Posmenopáusicas	122 (70.1)	61 (69.3)	
Desconocido	4 (2.3)	1 (1.1)	
Índice de masa corporal			
Bajo peso: < 18,5	18 (10.3)	6 (6.8)	0.19
Normal: 18,5-24,9	74 (42.5)	27 (30.7)	
Sobrepeso: 25-29,9	45 (25.9)	29 (33)	
Obesidad: > 30	17 (9.8)	14 (15.9)	
Desconocido	20 (11.5)	12 (13.6)	

Las características de la enfermedad se reportan en la [Tabla 2](#). Las pacientes del TC presentaron significativamente más oligometástasis y tumores inflamatorios, mientras que las pacientes de TSE tenían significativamente más metástasis óseas, pleurales y hepáticas, además de tumores T4b. Las demás características se encontraban balanceadas.

Tabla 2. Características de la enfermedad

Características	Tratamiento sistémico (N = 174)	Tratamiento sistémico + quirúrgico (N = 88)	P
Lateralidad			
Unilateral	165 (94.8)	83 (94.3)	0.53
Bilateral	9 (5.2)	5 (5.7)	
Tipo histológico			
Carcinoma ductal infiltrante	144 (82.8)	81 (92)	0.26
Carcinoma lobular infiltrante	13 (7.5)	5 (5.7)	
Mixto	2 (1.1)	0	
Otro	5 (2.9)	0	
Cáncer oculto	3 (1.7)	0	
Desconocido	7 (4)	2 (2.3)	
Grado histológico			
1	17 (9.8)	8 (9.1)	0.15
2	73 (42)	32 (36.4)	
3	65 (37.4)	35 (39.8)	
Oculto	6 (3.4)	0	
Desconocido	13 (7.5)	13 (14.8)	
Estado RE			
Positivo	131 (75.3)	60 (68.2)	0.45
Negativo	42 (24.1)	27 (30.7)	
Desconocido	1 (0.6)	1 (1.1)	
Estado RP			
Positivo	108 (62.1)	50 (56.8)	0.7
Negativo	64 (36.8)	37 (42)	
Desconocido	2 (1.1)	1 (1.1)	
Estado Her 2			
Positivo	34 (19.5)	19 (21.6)	0.82
Negativo	138 (79.3)	68 (77.3)	
Equivoco, no FISH	1 (0.6)	0	
Desconocido	1 (0.6)	1 (1.1)	
Ki 67, mediana + desviación estándar	36.4 + 22	38.7 + 25.3	0.70
Subtipo IHQ			
Luminal A	30 (17.2)	15 (17)	0.16
Luminal B	85 (48.9)	31 (35.2)	
Triple negativo	25 (14.4)	20 (22.7)	
Luminal-Her 2	18 (10.3)	13 (14.8)	
Her 2 positivo	16 (9.2)	8 (9.1)	
Desconocido	0	1 (1.1)	

Tabla 2. Características de la enfermedad (Continuación)

Número de metástasis			
<4	18 (10.3)	32 (36.4)	<0.001
>4	155 (89.1)	54 (61.4)	
Desconocido	1 (0.6)	2 (2.3)	
Sitio de metástasis			
Ósea	123 (70.7)	51 (58)	0.02
No	51 (29.3)	37 (42)	
Pulmón	59 (33.9)	27 (30.7)	0.35
No	115 (66.1)	61 (69.3)	
Hepática	39 (22.4)	6 (6.8)	0.001
No	135 (77.6)	82 (93.2)	
SNC	6 (3.4)	2 (2.3)	0.46
No	168 (96.6)	86 (97.7)	
Ganglionar a distancia	49 (28.2)	22 (25)	0.34
No	125 (71.8)	66 (75)	
Pleural	19 (10.9)	4 (4.5)	0.06
No	155 (89.1)	84 (95.5)	
Otros	19 (10.9)	3 (3.6)	0.02
No	155 (89.1)	865 (96.6)	
Tamaño del tumor			
T1	4 (2.3)	2 (2.3)	0.02
T2	32 (18.4)	14 (15.9)	
T3	19 (10.9)	13 (14.8)	
T4a	2 (1.1)	5 (5.7)	
T4b	80 (46)	34 (38.6)	
T4C	5 (2.9)	3 (3.4)	
T4d	17 (9.8)	17 (19.3)	
TX	9 (5.2)	0	
Desconocido	6 (3.4)	0	
Focalidad			
Unifocal	157 (90.2)	81 (92)	0.17
Multifocal	7 (4)	3 (3.4)	
Multicéntrico	3 (1.7)	2 (2.3)	
Multifocal y multicéntrico	0	2 (2.3)	
Oculto	5 (2.9)	0	
Desconocido	2 (1.1)	0	
N Clínico			
N1	58 (33.3)	29 (33.3)	0.16
N2	58 (33.3)	28 (31.8)	
N3	29 (16.7)	24 (27.3)	
N0	14 (8)	6 (6.8)	
Nx	8 (4.6)	0	
Desconocido	7 (4.1)	1 (1.1)	

Estado RE: Receptores de estrógeno; estado RP: Receptores de progesterona; IHQ: Inmunohistoquímica

Al evaluar las características del tratamiento se encontraron diferencias significativas entre los grupos en casi todas sus variables. Así, las pacientes del TC presentaron significativamente mayor requerimiento de terapia citotóxica, poliquimioterapia y uso de antracíclicos con taxanos; mientras que las pacientes con TSE recibieron significativamente más terapia endocrina con inhibidores de aromatasa (IA) y la combinación de IA con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (ICDK). La radioterapia se administró significativamente en mayor proporción en el grupo de TC. No se presentaron diferencias entre los grupos en lo referente al uso de terapia anti-Her y supresión de la función ovárica (Tabla 3).

Las características del manejo quirúrgico se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3. Características del tratamiento

Características	Tratamiento sistémico (N = 174)	Tratamiento sistémico + quirúrgico (N = 88)	P
Terapia citotóxica			
Monoquimioterapia	61 (35.1)	20 (22.7)	0.002
Poliquimioterapia	70 (40.2)	56 (63.6)	
No QT/no acepta	43 (24.7)	12 (13.6)	
Medicamentos para quimioterapia			
Taxanos	53 (30.5)	13 (14.8)	0.001
Antraciclina	14 (8)	2 (2.3)	
Platinos	0	1 (1.1)	
Capecitabina	1 (0.6)	1 (1.1)	
Taxanos y platinos	10 (5.7)	7 (8)	
Taxanos y antraciclina	38 (21.8)	40 (45.5)	
Taxano y otros	6 (3.4)	3 (3.4)	
Antracíclicos y otros	2 (1.1)	1 (1.1)	
Platinos y otros	1 (0.6)	0	
Taxanos, antraciclina y platinos	3 (1.7)	3 (3.4)	
Otros	3 (1.7)	6 (6.8)	
No requiere	43 (24.7)	11 (12.5)	
Terapia endocrina			
Tamoxifeno	16 (9.2)	17 (19.3)	0.01
Inhibidor de aromatasa	60 (34.5)	26 (29.5)	
Fulvestrant	4 (2.3)	5 (5.7)	
Inhibidor de ciclinas y aromatasa	37 (21.3)	6 (6.8)	
Inhibidor de ciclinas y fulvestran	2 (1.1)	0	
Fulvestran anastrozol	1 (0.6)	0	
No recibe	11 (6.3)	4 (4.5)	
No requiere	43 (24.7)	30 (34.1)	
Supresión de la función ovárica			
Quirúrgico	19 (10.9)	7 (8)	0.47
Medicamento	6 (3.4)	6 (6.8)	
Radioterapia	3 (1.7)	3 (3.4)	
No recibe	8 (4.6)	2 (2.3)	
No requiere	138 (79.3)	70 (79.5)	

Tabla 3. Características del tratamiento (Continuación)

Terapia Anti Her 2			
Trastuzumab	10 (5.7)	10 (11.4)	0.4
Pertuzumab	2 (1.1)	0	
Trastuzumab + pertuzumab	25 (14.4)	12 (13.6)	
No recibe	1 (0.6)	0	
No requiere	136 (78.2)	66 (75)	
Radioterapia locorregional			
Mama	7 (4)	2 (2.3)	<0.001
Mama y ganglios locorregionales	5 (2.9)	6 (6.8)	
Reja costal	0	8 (9.1)	
Reja costal y ganglios locorregionales	0	9 (10.2)	
Axila	1 (0.6)	1 (1.1)	
No administran	156 (89.7)	35 (39.8)	
Desconocido	5 (2.9)	27 (30.7)	
Radioterapia a la metástasis			
Si	70 (40.2)	21 (23.9)	0.04
No	102 (58.6)	67 (76.1)	
Desconocido	2 (1.2)	0	

QT: Quimioterapia HER 2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

Tabla 4. Características de manejo quirúrgico

Características	Tratamiento sistémico + quirúrgico (N = 88)
Media de N positivos por patología	5.3 + 6.2
Primer manejo	
Sistémico	78 (88.6)
Quirúrgico	10 (11.4)
Causa de cirugía	
Higiénica	24 (27.3)
Respuesta sistémica pero no local, aunque estable	21 (23.9)
Respuesta clínica completa	11 (12.5)
Sin respuesta sistémica o local	1 (1.1)
Enfermedad sistémica estable y progresión local	1 (1.1)
Otros	10 (11.4)
Desconocido	20 (22.7)
Tipo de cirugía	
Mastectomía radical modificada	71 (80.7)
Mastectomía simple	2 (2.3)
Cirugía conservadora y vaciamiento axilar	10 (11.4)
Cirugía conservadora	1 (1.1)
Cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela	2 (2.3)
Vaciamiento axilar	2 (2.2)

4. Supervivencia

Los 262 pacientes aportaron un total de 6910,92 meses de seguimiento con una media de 58,38 meses (rango 48,6-68 meses) y una mediana de 36,17 meses (IC 95 % 26,91-45,42).

4.1. Supervivencia libre de progresión

Ocurrieron 114 eventos de progresión, 85 en el grupo de TSE y 29 en el grupo de TC. La media de SLP en el grupo de TSE fue de 38,56 meses (rango 29,89-47,24); mientras que para el grupo de TC fue de 72,25 (rango 60,92-83,37); el resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 1A).

La SLP al año del diagnóstico fue de 79,6 % (IC 95 % 72,2–85,2 %) y 90,2 % (IC 95 % 81,4–95 %); a los cinco años de 11,5 % (IC 95 % 4,6-21,8 %) y 54,6 % (IC 95 % 30,8-67,9 %) para la TSE vs. el TC respectivamente.

4.2. Supervivencia global

Se presentaron 118 muertes, 92 en el grupo de TSE y 26 en el grupo de TC. La mediana de SG para toda la población fue de 48,63 meses (IC 95 % 40,43-56,82), para el grupo de TSE fue de 42,4 meses (IC 95 % 33, 23-51,56) y para el grupo de TC fue de 82,33 (IC 95 % 62,1 -102,55), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 1B).

La SG al año del diagnóstico fue de 85,7 % (IC 95 %: 79,4-90,2 %) y 96,4 % (IC 95 %: 89,1-98,8 %); a los cinco años fue de 30 % con IC 95 % 20,8-39,7 % y 59,9 % con IC 95 % 44,5-72,2 % para el grupo de TSE y para el grupo de TC respectivamente.

4.3. Ajuste por factores confusores

Con base en los resultados del estudio y lo reportado por la literatura, se consideraron como variables confusoras para el ajuste la edad, el estado menopáusico, el tamaño tumoral, el sitio de metástasis, el número de metástasis, el estado de los receptores hormonales y de Her 2, el subtipo molecular, el manejo sistémico citotóxico y endocrino.

La SLP muestra un análisis no ajustado con HR 0,34 IC 95 % 0,22-0,52 ($p < 0,001$) y la SG de 0,33 IC 95 % 0,21-0,52 ($p < 0,001$) (Tabla 5).

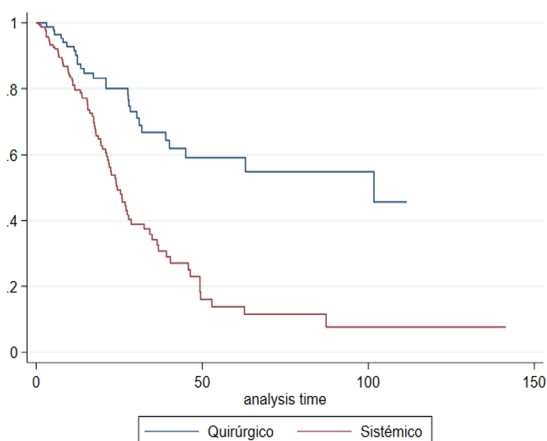


Figura 1A. Supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento.

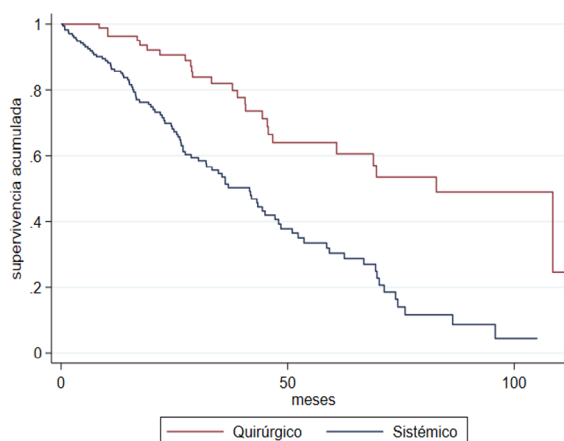


Figura 1B. Supervivencia global discriminada por grupo de tratamiento.

Tabla 5. Análisis no ajustado de sobrevida libre de progresión y sobrevida global

Tipo de tratamiento	Estimación observada					
	Sobrevida libre de progresión			Sobrevida global		
	HR	CI95%	Valor p	HR	CI95%	Valor p
Sistémico	Ref.			Ref.		
Quirúrgico + sistémico	0.34	0.22 - 0.52	<0.001	0.33	0.21 - 0.52	<0.001

HR: Hazard ratio IC: Intervalo de confianza Ref: Grupo de referencia

Los resultados ajustados pueden observarse en la [Tabla 6](#) y muestran que tanto para SLP como para SG hay una asociación que persiste, siendo estadísticamente significativa a favor de la TC. En las estimaciones ajustadas, la SLP mostró una asociación significativa con el subtipo triple negativo, la presencia de metástasis hepática y el tamaño del tumor, siendo de mayor riesgo la clasificación T4b. Aunque T4a, T4d y Tx mostraron un resultado significativo, el grupo de pacientes para cada una de estas categorías era pequeño y los intervalos de confianza amplios. Lo mismo ocurrió con el manejo endocrino y el uso de ICDK con fulvestran. En cuanto a la estadificación clínica de los ganglios, si bien N1, N2 y N3 tenían la mayor cantidad de pacientes, los intervalos de confianza para estas categorías también resultaron amplios.

En las estimaciones ajustadas para SG se encontraron asociaciones significativas en los subtipos luminal B, triple negativo y en la estadificación del tumor. Sin embargo, al revisar los intervalos de confianza todos eran muy amplios.

Cuando se realiza el análisis de sensibilidad por el *propensity score*, por las características que difirieron significativamente entre los grupos para la indicación del tratamiento (T previo, número de metástasis y sitio de la metástasis), se trazan las curvas de supervivencia libre de progresión ([Figura 2A](#)) y global ([Figura 2B](#)) ajustadas, en las que se continúa observando la diferencia significativa a favor del manejo conjunto en cuanto SG y SLP.

Tabla 6. Análisis ajustado de sobrevida libre de progresión y sobrevida global

	Estimaciones ajustadas					
	Sobrevida libre de progresión			Sobrevida global		
	HR	CI95%	Valor p	HR	CI95%	Valor p
Tipo de manejo						
Sistémico	Ref.			Ref.		
Quirúrgico + sistémico	0.28	0.16 - 0.5	<0.001	0.23	0.13 - 0.43	<0.001
Subtipo molecular						
Her 2	Ref.			Ref.		
Luminal A	1.3	0.2 - 9.4	0.814	6.8	1.0 - 48.3	0.056
Luminal B	4.5	0.7 - 29.3	0.116	29.7	4.7 - 189.0	<0.001
Triple negativo	3.5	1.3 - 9.1	0.010	13.3	4.9 - 36.1	<0.001
Luminal - Her 2	2.6	0.4 - 16.6	0.313	3.9	0.6 - 23.6	0.138
Metástasis hepática						
No	Ref.			Ref.		
Sí	2.2	1.2 - 4.0	0.009	1.6	0.9 - 2.7	0.078
Número de metástasis						
1-3 metástasis	Ref.			Ref.		
> 4 metástasis	2.4	1.2 - 4.8	0.016	1.7	0.9 - 3.3	0.117
Estadio de cT						
T1	Ref.			Ref.		
T2	5.2	1.4 - 19.5	0.015	6.3	1.2 - 33.3	0.030
T3	4.3	0.9 - 19.3	0.059	8.9	1.6 - 50.8	0.014
T4a	9.3	1.3 - 67.1	0.027	62.3	8.4 - 461.6	<0.001
T4b	4.7	1.2 - 18.2	0.023	10.8	2.1 - 56.7	0.005
T4c	34.2	5.6 - 207.9	<0.001	61.2	8.6 - 434.9	<0.001
T4d	4.5	1.2 - 17.9	0.030	10.7	2.0 - 57.6	0.006
Tx	15.1	2.1 - 108.4	0.007	4.2	0.3 - 51.4	0.263

Tabla 6. Análisis ajustado de sobrevida libre de progresión y sobrevida global (Continuación)

Estadio Cn									
Nx	Ref.				Ref.				
N1	8.8	1.7	47.1	0.011	1.3	0.3	6.1	0.774	
N2	14.3	2.7	76.4	0.002	2.1	0.4	10.1	0.359	
N3	20.1	3.5	114.0	0.001	1.8	0.3	9.1	0.487	
N0	7.8	1.2	50.3	0.032	1.4	0.2	7.9	0.704	
Tipo de quimioterapia									
Poliquimioterapia	Ref.				Ref.				
Terapia monoagente	1.6	1.0	2.7	0.057	1.6	1.0	2.7	0.067	
No recibe	1.1	0.6	2.3	0.700	1.8	0.9	3.4	0.077	
Initial endocrine therapy									
IA+ ICK	Ref.				Ref.				
Tamoxifeno	2.5	1.0	6.6	0.060	1.3	0.5	3.7	0.622	
IA	2.3	1.0	5.3	0.052	1.8	0.8	4.2	0.176	
Fulvestran	3.5	1.0	11.9	0.042	2.7	0.8	9.2	0.111	
ICK +fulvestrant	17.8	3.2	97.9	0.001	NE				
Fulvestrant + IA	NE				NE				

NE: no estimable; Ref.: grupo de referencia; IA: inhibidor de aromatasa; ICK: inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas; Estadio de cT: estadio clínico del tumor; Estadio Cn: estadio clínico de los ganglios.

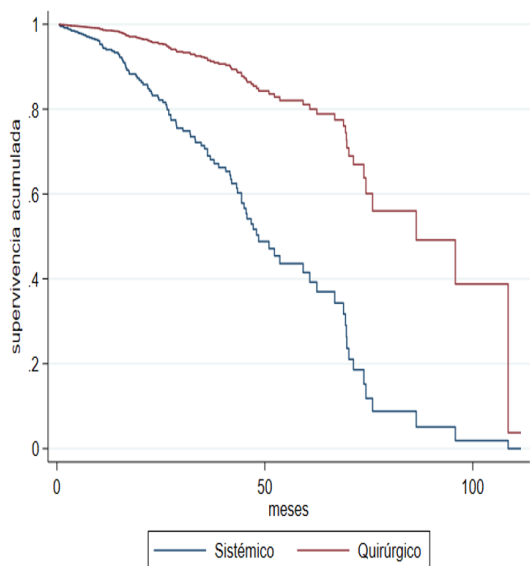


Figura 2A. Supervivencia global ajustada

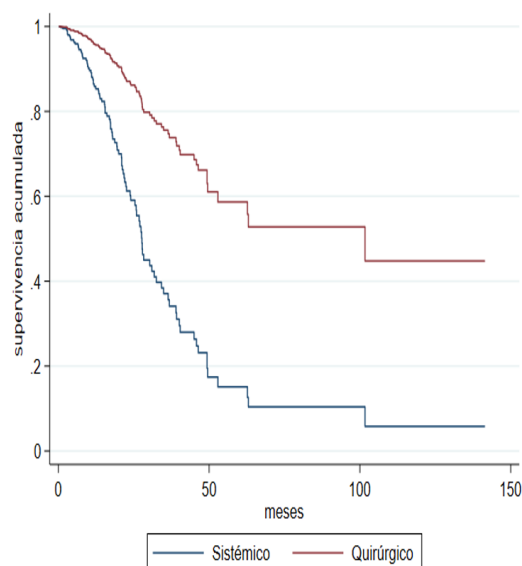


Figura 2B. Supervivencia libre de progresión ajustada

5. Discussion

El cáncer de mama estadio IV es una enfermedad heterogénea e incurable, su manejo tiene como objetivo la prolongación de la supervivencia y la paliación de los síntomas; la terapia sistémica es su pilar terapéutico. Sin embargo, se han realizado múltiples estudios para evaluar si la TC ofrece algún beneficio adicional en los resultados oncológicos. El presente estudio analizó a tal grupo de pacientes, así como a los tratados con TSE.

Con una mediana de edad de 56 años y un predominio de pacientes menopaúsicas, este estudio concuerda con lo reportado en la literatura. A nivel nacional, Díaz et al. [14] informaron una mediana de edad de 58,8 años y un 62,9 % de posmenopáusicas. Por su parte, estudios internacionales, en general, reportan una mediana de edad > 50 años [1,6-9,15-18] y una mayoría de pacientes menopaúsicas [5,7,12,17].

El principal tipo de carcinoma en la cohorte de este estudio fue el ductal infiltrante, de moderado y alto grado, hormonal positivo, lo que es consistente con la literatura mundial [6-9,11,14,17-19]. Sin embargo, el subgrupo triple negativo, que es de menor presentación en los diversos estudios [6,7,12], ocupó el segundo lugar. Tanto en la literatura como en este estudio, los tumores se clasificaron principalmente en estadio T4 [6,8,11,14,16,20]. Aunque Soran et al. [6] y Thomas et al. [18] informaron en sus ensayos clínicos una mayor frecuencia de tumores pequeños estadio T2.

La mayoría de las pacientes en este estudio recibieron TSE al igual que lo informado en gran parte de los estudios retrospectivos [8,11,16-18]; esta indicación se apoya en los resultados de las investigaciones que muestran que el tratamiento quirúrgico no se asocia a una mayor tasa de SG [1,7,12,19]. Cabe destacar el ensayo clínico E2108 [7] en el que aleatorizaron 256 pacientes a TSE y TC, permitieron el uso de las terapias sistémicas contemporáneas y evidenciaron la ausencia de efecto en la SG, aunque sí un mejor control locorregional en el grupo de TC.

Contrario a lo expuesto, esta investigación mostró que sí había mejores resultados en SG y SLP en las pacientes con TC, incluso después de ajustar por variables confusoras, lo que es consistente con los hallazgos de varios estudios descriptivos retrospectivos e incluso un ECA [6,8,11,12,14-19]. Los beneficios en supervivencia de la cirugía locorregional en la paciente en estadio IV se sustentan en múltiples hipótesis: algunos estudios sugieren que la lesión índice puede comportarse como reservorio de las células madre enfermas y eliminarlo disminuiría la probabilidad de desarrollar nuevos sitios de enfermedad a distancia [21]. La resección del tumor primario puede aumentar la angiogénesis sensibilizándolo a la quimioterapia y facilitando el ingreso del fármaco a las células cancerígenas [22,23]. Extirpar el tejido necrótico y tumoral elimina los tejidos quimioresistentes, restaura la inmunocompetencia del huésped y reduce el crecimiento de las metástasis [24,25], y resulta en un aumento en la supervivencia de los pacientes [26]. Aunque, por otro lado, existe la hipótesis de que la cirugía en este grupo de pacientes puede estimular la progresión de la enfermedad por la mayor liberación de factores de crecimiento locales [27], estos factores de crecimiento a su vez pueden acelerar la proliferación de las células tumorales circulantes en sangre periférica y afectar la SG y la SLP [24,25,28-30].

En varios estudios [6,8,14,17], incluido este, el estado de los receptores hormonales se informó como un factor pronóstico independiente, lo que sugiere que la biología del tumor resulta importante en la supervivencia. En contraste, también hay reportes en los que los análisis por subgrupo del estado del receptor hormonal o Her 2 no muestran beneficio en SG [7].

La enfermedad polimetastásica caracterizó a la población de este estudio al igual que en otro estudio colombiano [14] y en los ECA [1,6,7]. El patrón metastásico, tanto en número como en localización de la enfermedad a distancia, también ha sido identificado como una variable independiente y significativa para los resultados de supervivencia de los pacientes [6,9-12,15,17]. Soran et al. [6] identificaron que las pacientes con metástasis ósea solitaria, llevadas a cirugía, tuvieron un beneficio significativo en SG en comparación con quienes no se sometieron al procedimiento quirúrgico, aunque en su análisis multivariado esa asociación resultó ser marginal. Rapiti et al. [10] informaron que el efecto de la cirugía en la supervivencia no fue diferente para las pacientes con metástasis ósea respecto a otros sitios, pero, después de estratificarlas, observaron un efecto positivo de la cirugía con márgenes negativos en quienes tenían metástasis óseas exclusivamente. Por otro lado, también hay estudios en los que la supervivencia no difirió según el brazo de tratamiento, independiente del patrón de metástasis [1,7,12]. Por ejemplo, Badwe et al. [1] concluyeron que el manejo quirúrgico no impactó en la supervivencia de los pacientes, pero además no identificaron ningún subgrupo de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento locorregional. En este estudio se encontró una asociación significativa, con una peor SLP, en aquellas pacientes que presentaban metástasis hepáticas y número de metástasis > 4, mientras que la SG no mostró asociación con estas variables.

Al igual que lo reportado en la literatura, el tratamiento sistémico más utilizado en la población de este estudio fue la quimioterapia [1-9,12,15-18, 20]. La no administración de terapia sistémica, cuando estaba indicada, en una importante cantidad de pacientes de la muestra ocurre en algunos estudios retrospectivos [8,9,14,16,17], incluso en el ECA del Tata Memorial Hospital en la India [1]. En el ECA mencionado, el manejo con taxanos y anti-Her 2 se limitó a solo un pequeño número de pacientes, lo que afectó sus resultados en supervivencia. Esta situación no se presenta en este caso, pues las

pacientes recibieron casi en su totalidad las terapias indicadas y esto permitió observar el impacto real del control local en la supervivencia de las pacientes con el manejo de protocolo.

Debido al carácter retrospectivo del estudio, una de sus limitaciones es la falta de aleatorización y, por ende, el posible sesgo de selección para los grupos de tratamiento. Esto explicaría el efecto benéfico reportado en SG y SLP en las pacientes que recibieron TC. Estudios retrospectivos mostraron que las pacientes operadas tenían mejores características pronósticas [30-33] y algunas habían presentado respuesta al tratamiento sistémico, estas pudieron ser entonces las causas de la mejor sobrevida y no el procedimiento quirúrgico [12]. Si bien en este estudio las pacientes llevadas a cirugía tenían una mayor carga tumoral, también se observó que al agrupar las indicaciones quirúrgicas la mayoría había presentado una respuesta completa o parcial a la terapia sistémica, lo que llevó a plantear la posibilidad de que el beneficio se asociara realmente a esta terapia.

En cuanto a los registros en las historias clínicas, algunas pacientes carecían de información sobre su manejo, más evidente en los primeros años. Sin embargo, aquellas con información limitada fueron excluidas, por lo que no se afectaron los resultados reportados.

6. Conclusión

En pacientes con carcinoma de mama metastásico al debut, el beneficio adicional que puede ofrecer el manejo quirúrgico locorregional es controversial. El ECA de mayor calidad sostiene que el control locorregional no ofrece una mejor SG, mientras que los estudios retrospectivos, resultantes de experiencias en condiciones reales y entre los cuales se encuentra esta investigación, informan un beneficio con el manejo quirúrgico.

7. Abreviaturas

- ECA: ensayos clínicos aleatorizados
- IA: inhibidores de aromatasa
- ICDK: quinasas dependientes de ciclinas
- IMC: índice de masa corporal
- SG: supervivencia global
- SLP: supervivencia libre de progresión
- TC: terapia conjunta
- TSE: terapia sistémica exclusiva.

8. Información administrativa

8.1. Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores

8.2. Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida por permitir realizar la investigación y facilitar la base de datos de los pacientes con las características de inclusión. También a la doctora Lina María Torres (q. e. p. d.) por su contribución en la concepción y diseño del estudio.

8.3. Contribución de los autores

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito

8.4. Financiamiento

El estudio fue financiado con recursos propios de cada investigador.

8.5. Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

8.6. Declaraciones

8.7.1. Aprobación del comité de ética

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Universidad CES (cod Acta283Proy004) y de la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida, siendo un estudio retrospectivo sin intervención alguna en la atención de las pacientes, por lo que no se requirió de consentimiento. Los datos de los pacientes se garantizaron anónimos y confidenciales para su presentación.

8.7.2. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7)
2. Sabel M, Truong P, The role of local therapies in metastatic breast cancer, UpToDate, 2022, Inc.
3. Gradishar W, Anderson B, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al. Breast cancer version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(6):594-608. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0031>.
4. Gera R, Chehade H, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59908-1>
5. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYITIVE Trial. *Ann Surg.* 2019;269(6):1163-69. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002771>
6. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci, A, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: Protocol MF07-01. *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25(11):3141-149. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>
7. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: Results of a randomized clinical trial (E2108). *J Clin Oncol.* 2022;40(9):978-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02006>
8. Huang Z, Tan Q, Qin Q, Mo Q, Wei C. Impact of primary site surgery on survival of patients with de novo stage IV breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:319-27. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S280470>
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, 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. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.033>
10. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2226>
11. Kim KN, Qureshi MM, Huang D, Ko NY, Cassidy M, Oshry L, et al. The impact of locoregional treatment on survival in patients with metastatic breast cancer: A National Cancer Database Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(2):e200-13. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.12.010>

12. Pons-Tostivint E, Kirova, Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival impact of locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancers in a large multicentric cohort study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:356-65. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6831-9>
13. Hortobagyi G, Conolly J, D'orsi C, Edge S, Mittendorf E, Rugo H, et al. *Abreast.* En: Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Kay M. (Eds), *AJCC Cancer Staging Manual*, American College of Surgeon, 8.a ed. Chicago: Springer; 2017, pp. 589-636. Disponible en: https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf
14. Díaz S, Briceño X, Puerto LJ, Lehmann C, Orozco MC, Guzmán LH, et al Factors Associated with Time to Progression and Overall Survival in Patients with De Novo Metastatic Breast Cancer: A Colombian Cohort. *Oncologist.* 2022 Mar 4;27(2):e142-50. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab023>
15. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery.* 2002;132(4):620-6; discussion 626-7. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.127544>
16. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2226>
17. Blanchard D, Shetty P, Hilsenbeck S, Elledge R. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2008;247:732-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181656d32>
18. 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. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4539>
19. Jiménez J, Sánchez B, Machuca P, Navarro J, Dueñas B. Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV. *Cir Esp.* 2015;93(6):375-80. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.09.005>
20. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD011276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>
21. Bermas HR, Khan SA. Local therapy for the intact breast primary in the presence of metastatic disease. En: Bland KI, Copeland EM (Eds). *The breast, comprehensive management of benign and malignant disease*, 4.a ed., vol. 2. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009, pp.1211-21. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5221-0.00074-7>
22. Ren Z, Li Y, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer at the time of diagnosis. *Pathol Res Pract.* 2014;210(5):301-6. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.01.008>
23. Ranji P, Salmani K, Kesajini T, Saeedikhoo S, Alizadeh AM. Targeting cancer stem cell-specific markers and/or associated signaling pathways for overcoming cancer drug resistance. *Tumour Biol.* 2016;37(10):13059-75. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5294-5>
24. Bauernhofer T, Zenahlik S, Hofmann G, Balic M, Resel M, Pirchmoser R, et al. Association of disease progression and poor overall survival with detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2005;13:179-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643496/>
25. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Sigal-Zafrani B, Diéras V, Mathiot C, Mignot L, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer depends on detection of circulating tumor cells rather than disseminated tumor cells. *Ann Oncol.* 2008;19:496-500. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm507>
26. Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, et al. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery.* 2013;153(6):771-8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.002>
27. Sandri MT, Zorzino L, Cassatella MC, Bassi F, Luini A, Casadio C, et al. Changes in circulating tumor cell detection in patients with localized breast cancer before and after surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1539-45. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0918-2>
28. Andergassen U, Zebisch M, Kolbl AC, König A, Heublein S, Schröder L, et al. Real-time qPCR-based detection of circulating tumor cells from blood samples of adjuvant breast cancer patients: a preliminary study. *Breast Care (Basel).* 2016;11:194-8. <https://doi.org/10.1159/000447041>
29. Schindlbeck C, Andergassen U, Jueckstock J, Rack B, Janni W, Jeschke U. Disseminated and circulating tumor cells in bone marrow and blood of breast cancer patients: properties, enrichment, and potential targets. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:1883-95. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2118-3>
30. Balic M, Lin H, Young L, Hawes D, Giuliano A, McNamara G, et al. Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5615-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0169>

31. Santa-Maria CA, Gradishar WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: lessons learned. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):528-34. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1198>
32. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.12.030>
33. 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. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0085-x>