



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto en la sobrevida y el periodo libre de progresión con tratamiento local en pacientes con cáncer de mama metastásico

Antonio Maffuz-Aziz^{a,*}, Bibiana Aldaneli Arredondo-Rodríguez^b, Sonia Labastida-Almendaro^c, Juan Alberto Tenorio-Torres^a, Brenda Carbajal-Saldaña^d y Sergio Rodríguez-Cuevas^a

^a Cirugía Oncológica, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^b Cirugía de Mama, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^c Estadística, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^d Oncología Médica, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama metastásico; Fenotipos moleculares; Cáncer de mama; México.

Resumen

Introducción: El tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico es paliativo. Tradicionalmente, el tratamiento del tumor primario se reserva para el manejo paliativo de hemorragia, infección o ulceración. Estudios recientes han demostrado incremento en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama metastásico con tratamiento del tumor primario.

Objetivo: Determinar la sobrevida global y periodo libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico y tratamiento del tumor primario.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico al momento del diagnóstico que fueron tratadas con quimioterapia y lograron respuesta al tratamiento; se dividieron a las pacientes en 3 grupos con base al tratamiento: quimioterapia, quimioterapia + cirugía, quimioterapia + cirugía + radioterapia; asimismo se dividió a las pacientes por fenotipos moleculares.

Resultados: Ciento veinte pacientes fueron incluidas, 79 tratadas sólo con quimioterapia, 21 con quimioterapia + cirugía y 20 con quimioterapia + cirugía + radioterapia; la probabilidad de sobrevida a 12 meses fue del 71%, 84% y 94%, respectivamente; el periodo libre de progresión a 12 meses fue del 35%, 52% y 73%, respectivamente. Con base a los fenotipos moleculares, la probabilidad de supervivencia a 18 meses fue luminal A de 91%, luminal B de 75%, Her positivo 52% y triple negativo de 42%.

Conclusiones: El manejo local del tumor primario en cáncer de mama metastásico ofrece un beneficio en el periodo libre de progresión y en la sobrevida global en pacientes seleccionadas.

* Autor para correspondencia: Av. Bordo N° 100, Colonia Ejido de Santa Ursula Coapa, Delegación, C.P. 04980, México D.F., México. Teléfono: 5678 0600, ext. 111. Celular: (044) 5518025010. Correo electrónico: tonomaffuz@yahoo.com (Antonio Maffuz-Aziz).

KEYWORDS

Breast cancer;
Metastatic breast
cancer; Molecular
phenotypes; Mexico.

Impact on overall survival and progression free survival of local treatment in patients with metastatic breast cancer

Abstract

Introduction: The treatment for patients with metastatic breast cancer is palliative. Traditionally, treatment of the primary tumor is reserved for palliative management of bleeding, infection or ulceration. Recent studies have demonstrated increased survival of patients with metastatic breast cancer and local treatment of primary tumor.

Objective: To determine the overall survival and progression-free survival in patients with metastatic breast cancer and local treatment of primary tumor.

Material and methods: Patients with metastatic breast cancer at diagnosis who were treated with chemotherapy and achieved response to treatment; patients were divided into 3 groups based on the treatment: chemotherapy, chemotherapy + surgery and chemotherapy + surgery + radiotherapy. Also patients were divided by molecular phenotypes.

Results: One hundred and twenty patients were included, 79 treated with chemotherapy alone, 21 chemotherapy + surgery and 20 with chemotherapy + surgery + radiotherapy, the probability of survival at 12 months was 71%, 84% and 94% respectively, the progression free survival at 12 months was 35%, 52% and 73% respectively. Based on molecular phenotypes, the probability of survival at 18 months was 91% luminal A, 75% luminal B, Her (+) 52% and Triple negative 42%.

Conclusions: Local management of the primary tumor in metastatic breast cancer provides a benefit in progression-free and overall survival in selected patients.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante, desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino. Aproximadamente el 50% de los casos de cáncer de mama, se diagnostican en estadio avanzado^{1,2}.

El tratamiento para pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico es generalmente paliativo con quimioterapia o terapia hormonal. Tradicionalmente, la resección quirúrgica del tumor primario se reserva para tratamiento paliativo de hemorragia, infección o ulceración del tumor primario³.

Recientemente, estudios retrospectivos sugieren que la resección quirúrgica del tumor primario en pacientes con cáncer de mama etapa clínica IV puede mejorar la sobrevida. Esta observación es intrigante ya que esta etapa es históricamente incurable, además los estudios tienen un gran tamaño de muestra de bases de datos pero resultan limitados para su análisis por el uso de quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, confundiendo el efecto de respuesta del tratamiento sistémico⁴.

El objetivo del presente estudio es conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en mujeres mexicanas con cáncer de mama metastásico al momento del diagnóstico, que recibieron tratamiento sistémico inicial con quimioterapia y que presentaron algún grado de respuesta tumoral a nivel del primario o de la metástasis y que posteriormente recibieron tratamiento locoregional con cirugía

o cirugía y radioterapia; así como sobrevida global y periodo libre de progresión por subgrupos de acuerdo al tratamiento recibido.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes diagnosticadas con cáncer de mama etapa IV, sin tratamiento del tumor primario, con expediente clínico completo y que lograron respuesta clínica parcial o completa posterior a quimioterapia paliativa, en tumor primario y/o visceral y enfermedad estable o respuesta parcial a nivel óseo en un periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 30 mayo de 2012. La respuesta al tratamiento fue evaluada con base a los criterios de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)⁵. Se consideraron para tratamiento quirúrgico aquellas con metástasis de bajo riesgo, con respuesta parcial o completa a quimioterapia. La validación de los datos se realizó mediante el análisis estadístico con el programa SPSS® versión 20. Las pacientes fueron agrupadas en 3 brazos experimentales:

1. Quimioterapia paliativa.
2. Quimioterapia paliativa seguida de cirugía.
3. Quimioterapia paliativa seguida de cirugía más radioterapia.

Para el análisis, también se dividió a las pacientes por subgrupos moleculares (fenotipos) de acuerdo al resultado de inmunohistoquímica y con base a las recomendaciones del consenso de St. Gallen 2011⁶: luminal A (receptores hormonales positivos, Her2-neu negativo y Ki 67 < 14%); luminal B (receptores hormonales positivos, Her2-neu negativo o

positivo y Ki 67 > 14%); Her positivo (receptores hormonales negativos con Her2-neu positivo); y triple negativo (receptores hormonales y Her2-neu negativos). Los resultados se analizaron de acuerdo a fenotipo y tipo de tratamiento recibido.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes que cumplían con los criterios para evaluación de la sobrevida de cáncer de mama metastásico. La media de edad de presentación de cáncer de mama fue 53.4 ± 14 años. Al momento del diagnóstico se encontró que el 62.5% (n=75) de las pacientes presentaba metástasis en sitio único, 28.3% (n=34) en 2 sitios y 9.3% (n=11) en 3 o más sitios. De los sitios únicos más frecuentes: metástasis óseas en el 49.2%, metástasis a tejidos blandos en 20.4%, metástasis pulmonares en 14.4% y metástasis a otros sitios en 16%. El tipo histológico predominante fue ductal infiltrante en el 84.2%, lobulillar infiltrante 12.5%, mixto 1.7% y otros 0.8%. El fenotipo predominante fue luminal A 32.5% (n=39), luminal B 25% (n=30), Her positivo 20% (n=24), triple negativo 20% (n=24), en 2.5% (n=3) fue cáncer de mama bilateral, un caso con fenotipo luminal B derecho y triple negativo izquierdo y en 2 casos no se tuvo información por lado.

La sobrevida global se analizó de acuerdo a fenotipo y tipo de tratamiento con un periodo de vigilancia de 18 y 12 meses por el corto seguimiento de las pacientes. La probabilidad de supervivencia a 18 meses con fenotipo luminal A es de $91.6\% \pm 4.7\%$, con fenotipo luminal B de $75.7\% \pm 1.09\%$, fenotipo Her positivo de $52.3\% \pm 2.2\%$ y fenotipo triple negativo a 18 meses $42.1\% \pm 1.08\%$ (fig. 1).

La comparación de sobrevida global de acuerdo a fenotipo incluyendo todos los tipos de tratamiento recibido se puede observar en la tabla 1.

Sólo se encuentra significancia estadística en el fenotipo luminal A por lo que su supervivencia fue mayor comparada con el resto de los fenotipos; sin embargo se esperaría alguna modificación con mayor tiempo de seguimiento.

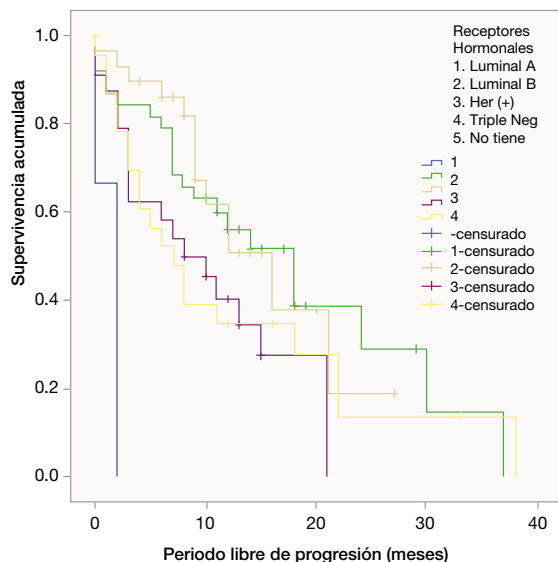


Figura 1 Probabilidad de sobrevida a 18 meses.

Tabla 1 Fenotipos

Fenotipos	p
Luminal A vs. luminal B	0.15
Her positivo vs. triple negativo	0.44
Luminal A vs. Her positivo	0.002
Luminal A vs. triple negativo	0.001
Luminal B vs. triple negativo	0.07

La distribución de acuerdo al tipo de tratamiento se presenta en la tabla 2.

En el análisis de los diferentes tipos de tratamiento los pacientes con sólo quimioterapia tienen mayor tiempo de seguimiento (60 meses), con una probabilidad de sobrevida del 66.1%.

Se analizó la probabilidad de sobrevida a 12 meses por el corto seguimiento de los otros grupos de tratamiento con los resultados obtenidos en la figura 2 (tabla 3).

Al hacer comparación entre los grupos encontraron valores de p, los cuales se presentan en la tabla 4.

Los únicos tratamientos que tuvieron significancia estadística son quimioterapia + cirugía + radioterapia comparado con quimioterapia únicamente o con quimioterapia + cirugía.

En la clasificación por fenotipo de las pacientes del grupo de quimioterapia + cirugía con o sin radioterapia, se encontró la información presentada en la tabla 5.

Una paciente con cirugía sin radioterapia no cuenta con receptores hormonales.

De las pacientes operadas, el 70% (n=28) continúan con hormonoterapia; de ellas 50% (n=14) con tamoxifeno y 50% (n=14) con inhibidores de aromatasa.

En la clasificación por fenotipo de paciente con sólo quimioterapia los resultados se observan en la tabla 6.

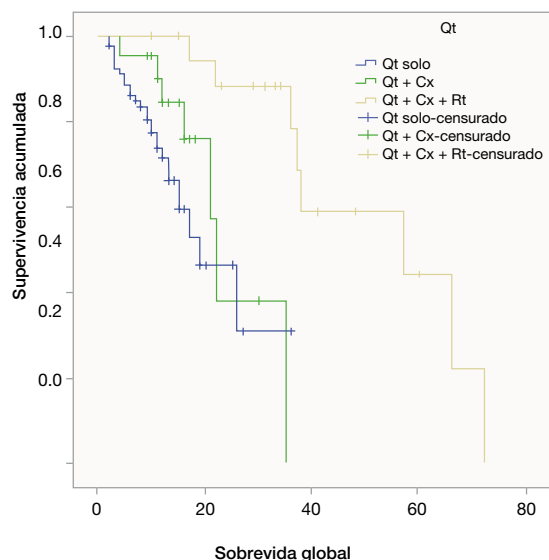
Una paciente con cáncer de mama bilateral con fenotipo luminal B y triple negativo se eliminó.

En el periodo libre de progresión de acuerdo a subgrupos de tratamiento evaluado a 12 meses, la probabilidad de supervivencia se muestra en la tabla 7.

Por lo que el grupo tratado con quimioterapia + cirugía + radioterapia tiene mayor probabilidad de periodo libre de progresión. En etapa IV la probabilidad de enfermedad libre de progresión global a 18 meses es de $33.6 \pm 5.7\%$. La mediana es de 9 meses.

Tabla 2 Distribución de acuerdo al tipo de tratamiento

Tratamiento	Porcentaje
Quimioterapia	65.8% (n=79)
Quimioterapia + cirugía	17.5% (n=21)
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	16.7% (n=20)



Qt: quimioterapia; Cx: cirugía; Rt: radioterapia.

Figura 2 Probabilidad de supervivencia a 12 meses.

Tabla 3 Probabilidad de supervivencia a 12 meses

Tipo de tratamiento	Probabilidad de supervivencia a 12 meses (%)
Quimioterapia	71.4% ± 5.6%
Quimioterapia	84.3% ± 8.4%
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	94.1% ± 5.7%

De acuerdo a los fenotipos de supervivencia libre de progresión (meses) y al tipo de tratamiento se presentan en la tabla 8.

En 2 pacientes no se tienen receptores hormonales y una paciente tiene cáncer de mama bilateral, el derecho luminal B y triple negativo izquierdo que se excluyeron para este análisis. La distribución fue normal de acuerdo a Shapiro-Wik y Kolmogorov-Smirnov, de acuerdo al caso.

Se encuentra el periodo libre de progresión a favor de quimioterapia + cirugía + radioterapia de acuerdo al tipo de tratamiento y a favor de triple negativo. El primer sitio de progresión en pacientes con cirugía y cirugía + radioterapia fueron metástasis óseas 20% (n=8), piel (sitio de herida quirúrgica) 15% (n=6), ganglios supraclaviculares y/o axilares 7.5% (n=3), sistema nervioso central 7.5% (n=3) y pulmonares 7.5% (n=3). El primer sitio de progresión en paciente sin cirugía fueron: metástasis pulmonares 13.8% (n=11), óseas 12.5% (n=10) y ganglios supraclaviculares y/o axilares 11.2% (n=9).

Finalmente, la tasa de supervivencia global de pacientes en etapa IV a los 24 meses fue de 56.7 ± 6.6% y a los 18 meses 66.8 ± 5.5%.

Tabla 4 Comparación entre los grupos

Tipos de tratamiento	p
Quimioterapia vs. quimioterapia + cirugía	0.234
Quimioterapia vs. quimioterapia + cirugía + radioterapia	0.001
Quimioterapia + cirugía vs. quimioterapia + cirugía + radioterapia	0.001

Tabla 5 Clasificación por fenotipo de las pacientes del grupo de quimioterapia + cirugía con o sin radioterapia

Fenotipos de las pacientes en el grupo de cirugía + quimioterapia ± radioterapia	% (n)
Luminal A	47.5% (n=19)
Luminal B	17.5% (n=7)
Her positivo	7.5% (n=3)
Triple negativo	25% (n=10)

Discusión

En 2002 Khan SA et al., en la revisión de 16,023 casos de cáncer de mama metastásico de la base de datos conjunta del *American College of Surgeons* y de la *American Cancer Society* encontraron que las mujeres sometidas a extirpación del tumor primario, con márgenes libres, tenían una reducción en el riesgo de morir a 3 años de 39%⁷. En 2006, Rapiti et al. del registro de GENEVE encontró también una reducción de 40% en la mortalidad de mujeres con cáncer de mama en etapas IV, a quienes se les reseccó el tumor primario con márgenes libres, corroborando los hallazgos previos de Khan et al.⁸. Babiera et al. del *MD Anderson* publicaron en el año 2006 una mejoría en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico sometidas a excisión completa de la lesión primaria⁹. Gnerlich et al., analizó la base de datos del registro *Surveillance Epidemiology End Results* (SEER) de los Estados Unidos de América de 1988 a 2003, encontrando 9,734 mujeres con cáncer de mama etapa IV con toda la información necesaria, comparando 47% a las que se les extirpó el tumor primario con 53% a las que no se sometieron a la cirugía. Se observó una reducción de 37% de riesgo de morir a 3 años, con supervivencia media de 36 vs. 21 meses ($p < 0.001$) en las mujeres que seguían vivas al término del estudio, y de 18 vs. 7 meses en las que habían fallecido ($p < 0.001$) (Hazard Ratio=0.63 y 95% de seguridad), por lo que concluye que la extirpación del tumor primario en etapas IV de cáncer de mama se asoció a una marcada reducción en el riesgo de morir¹⁰. En la mayoría de los estudios previos no se determina como un subgrupo adicional a aquellas pacientes que también recibieron radioterapia, que en el presente estudio, sugiere ser

Tabla 6 Clasificación por fenotipo en paciente con sólo quimioterapia

Fenotipos de las pacientes en el grupo de quimioterapia	% (n)
Luminal A	25% (n=20)
Luminal B	28.7% (n=23)
Her positivo	26.2% (n=21)
Triple negativo	17.5% (n=14)

Tabla 7 Periodo libre de progresión de acuerdo a subgrupos de tratamiento evaluado a 12 meses la probabilidad de supervivencia

Tipo de tratamiento	Periodo libre de progresión a 12 meses %
Quimioterapia	34.9 ± 6.3
Quimioterapia + cirugía	52.4 ± 10
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	73.3 ± 10

Tabla 8 Fenotipos de sobrevida libre de progresión (meses) de acuerdo al tipo de tratamiento

Tipo de tratamiento	Luminal A	Luminal B	Her positivo	Triple negativo
Quimioterapia	8.9 +/- 5.9	8.6 +/- 4.4	7.9 +/- 5.8	3.7 +/- 3.3
Quimioterapia + cirugía	12.4 +/- 6	11.7 +/- 8.1	0	11.4 +/- 4.5
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	16.44 +/- 13.1	18.6 +/- 9	8.5 +/- 9.1	26.6 +/- 8.4

la mejor opción terapéutica en pacientes seleccionadas; apenas recientemente publicado el estudio de Lans et al. en el que 74 de 208 pacientes con cáncer de mama metastásico fueron operadas del tumor primario, lo cual se asoció al incremento en la sobrevida global; al análisis multivariado, la positividad de los receptores de estrógenos y tener sólo un sitio de metástasis, se asoció también a la mejoría en la sobrevida global. La mayoría de las pacientes operadas recibió radioterapia complementaria, la radioterapia tuvo también una asociación significativa en la mejoría de la sobrevida global en el análisis exploratorio¹¹.

Conclusiones

De acuerdo a este estudio la sobrevida global a 12 meses de seguimiento en pacientes con cáncer de mama en etapa IV es mayor en pacientes adecuadamente seleccionadas (pacientes etapa IV con metástasis de bajo riesgo y respuesta a la quimioterapia) tratadas con quimioterapia + cirugía + radioterapia, ya que demostró ser una alternativa de tratamiento, a pesar de no ser estadísticamente comparable.

La diferencia de probabilidad de sobrevida no se pueden comparar entre sí, ya que el grupo de cirugía es seleccionado basado en los criterios de inclusión (respuesta parcial o total en tumor primario posterior a quimioterapia y metástasis de bajo riesgo estables o con respuesta parcial o completa); sólo se incluyó a una paciente con metástasis viscerales (hepáticas) con respuesta completa corroborada por estudios de imagen.

El fenotipo triple negativo tiene mayor periodo libre de progresión en pacientes tratadas con quimioterapia + cirugía + radioterapia, pero el fenotipo luminal A tiene mayor sobrevida.

Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados, para determinar la significancia de cada tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Consultado en febrero de 2014. www.cnegsr.gob.mx.
2. Consultado en febrero de 2014. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/041ssa202.html>
3. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;3:241-251.
4. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010;161:83-88.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-1747.
7. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626.

8. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749.
9. 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;13:776-782.
10. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. 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;14:2187-2194.
11. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1893-1899.