

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Papel de la cirugía en pacientes con cáncer de mama metastásico

Heriberto Medina-Franco,* Yoli Lizbeth Suárez-Bobadilla*

* Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Role of surgery in metastatic breast cancer

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant tumor in Mexican women and very often patients present with advanced stages. Patients with metastatic breast cancer have limited therapeutic options and the mainstay of treatment in this disease stage is systemic chemotherapy. Traditionally, the role of surgery in this context is limited to symptom palliation. The increase in efficiency of chemotherapy drugs and the new endocrine and molecular targeted therapy has prolonged the life expectancy of this group of patients and has expanded surgical indications beyond palliation. Some recent institutional reports suggest increasing survival of patients who undergo resection of limited metastatic disease. On another hand, there are reports of survival benefit when the primary tumor is removed even in presence of metastatic disease. We conducted a systematic review of the literature with the objective to analyze the role of surgery in the multidisciplinary management of metastatic breast cancer in order to improve the prognosis of this increasing group of patients.

Key words. Breast cancer. Metastases. Metastasectomy. Hepatic resection. Lung resection.

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres mexicanas, en un número significativo de casos se presenta en etapas avanzadas. Las pacientes con enfermedad metastásica tienen opciones terapéuticas limitadas, la piedra angular del tratamiento continúa siendo la quimioterapia sistémica. Tradicionalmente, el papel de la cirugía en este contexto se ha limitado estrictamente a la paliación. La mejoría en la eficacia de los agentes quimioterapéuticos, en conjunto con hormonoterapia y la terapia blanco molecular, han incrementado la sobrevida de estas pacientes y expandido las indicaciones quirúrgicas más allá de la simple paliación. Algunos reportes institucionales sugieren mejoría en la sobrevida de las pacientes cuando se logra la resección de enfermedad metastásica limitada. Asimismo, algunos informes recientes sugieren mejoría del pronóstico cuando se realiza resección del tumor primario en presencia de metástasis. Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar el papel de la cirugía en pacientes con cáncer de mama metastásico y establecer su lugar en el contexto de manejo multidisciplinario para mejorar el pronóstico de este grupo numeroso y creciente de pacientes.

Palabras clave. Cáncer de mama. Metástasis. Metastasectomía. Resección hepática. Resección pulmonar.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastásico es pobre cuando se compara con el cáncer diagnosticado en etapas más tempranas; sin embargo, es mucho mejor comparado con otras neoplasias. Se sabe que la quimioterapia sistémica, terapias hormonales y anticuerpos monoclonales han ayudado a incrementar la sobrevida a cinco años en este grupo de pacientes. En 1970, la sobre-

vida a cinco años de pacientes con cáncer de mama estadio IV era de 10%, mientras que a finales de 1990 ésta se incrementó hasta 40%.¹ El registro de la *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) documentó que las pacientes con cáncer de mama estadio IV tienen una tasa de sobrevida, a cinco años, de 23.4%.² El papel de la cirugía en pacientes con este escenario clínico es controversial y algunos autores la consideran una opción para aumentar la sobrevida.³

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar el papel de la cirugía en pacientes con cáncer de mama metastásico en dos escenarios:

- Resección de enfermedad metastásica (fundamentalmente hepática y/o pulmonar).
- Resección del tumor primario en presencia de metástasis a distancia.

El objetivo de la presente revisión fue analizar el impacto de la cirugía en cuanto a la mejora del pronóstico de las pacientes, ya que la resección tumoral con fines paliativos se encuentra plenamente justificada cuando no existen otras alternativas terapéuticas para este fin.

RESECCIÓN DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Metástasis hepáticas

El hígado es el segundo sitio, después del hueso, de metástasis a distancia por cáncer de mama y hasta en una tercera parte de las pacientes es el único sitio de enfermedad a distancia. Se ha documentado que las metástasis hepáticas se desarrollarán hasta en 50% de las pacientes con cáncer de mama metastásico, con un promedio de sobrevida (posterior al diagnóstico de dichas metástasis) entre tres y 15 meses.⁵⁻⁷ Muchos estudios han evaluado la resección hepática en pacientes con metástasis por cáncer de mama. Estos estudios, en general, han sido pequeños y han variado los criterios de inclusión y el uso de terapias sistémicas pre o postoperatorias.⁸⁻²² La tasa de sobrevida a cinco años (posterior a la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas) se ha reportado entre 18 y 61%.²⁰ Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección hepática tenga una mortalidad postoperatoria entre 0 y 6% y una morbilidad entre 0.8 y 5.4% en centros de referencia.²¹ La recurrencia aislada en hígado puede representar una biología favorable, en la cual la terapia agresiva con resección hepática puede aumentar el porcentaje de sobrevida, al igual que en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.²³

Todos los estudios publicados hasta la fecha son retrospectivos de experiencias institucionales. El reporte con mayor número de pacientes fue publicado por Adam, *et al.*, del Hospital Paul Brousse en Francia. El estudio incluyó 85 pacientes con cáncer de mama y metástasis hepáticas resecada de 1984 a 2004. La mayoría de las pacientes presentó enfermedad hepática asincrónica (89%), múltiple (62%) y li-

mitada a un lóbulo del hígado (61%). En 16 pacientes (19%) existía enfermedad extrahepática (hueso, pulmón, cerebro): en 11 casos se realizó resección completa o terapia sistémica con respuesta completa de dicha enfermedad, previa a la realización de la hepatectomía; en cinco casos las metástasis óseas fueron controladas con terapia sistémica o radioterapia local.

La mayoría de las pacientes [71/85 (84%)] recibieron terapia sistémica preoperatoria con un promedio de ocho ciclos antes de la resección quirúrgica. De acuerdo con el tipo de resección, 54 pacientes (64%) se sometieron a hepatectomía mayor, definida como la resección ≥ 3 segmentos. La mediana del número de metástasis resecadas fue de dos, y en 15 de las 85 pacientes (18%) la resección fue catalogada como R1 (enfermedad microscópica residual) y en 14 (16%) como R2 (enfermedad macroscópica residual).

Con un promedio de seguimiento de 38 meses, la mediana de sobrevida después de la resección hepática fue de 32 meses y la sobrevida a cinco años 37%. El promedio de intervalo libre de recurrencia para las 85 pacientes fue de 15 meses y la sobrevida a cinco años libre recurrencia de 12%. En 59 pacientes (69%) se desarrollaron nuevas metástasis hepáticas, con una mediana de tiempo a la recurrencia de 10 meses; en 28 casos (47%) la recurrencia se limitaba al hígado y en 11 se realizó nueva resección. En el análisis univariado los factores asociados a una pobre sobrevida fueron falta de respuesta a la quimioterapia antes de la hepatectomía, presencia de metástasis extrahepáticas al momento de la resección hepática, resección R2 y enfermedad hepática recurrente no resecable. En el análisis multivariado, todos los factores, excepto la presencia de enfermedad extrahepática, conservaron su significancia.¹⁷

Elias, *et al.* reportaron 54 pacientes sometidas a resección hepática por metástasis de cáncer de mama, en 81% se logró una resección R0. La sobrevida global y libre de enfermedad reportada a tres y cinco años fue de 50 y 34%, y 42 y 22%, respectivamente. La mediana de sobrevida fue de 34.3 meses. En el análisis de factores pronósticos sólo los receptores hormonales positivos y la respuesta objetiva a la quimioterapia tuvieron un impacto significativo en la sobrevida ($p = 0.01$ y $p = 0.04$, respectivamente).¹² Otros estudios que evaluaron la resección hepática para metástasis de cáncer de mama se muestran en el cuadro 1.

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para sobrevida en muchos de ellos.^{6,17,21} Otros facto-

Cuadro 1. Estudios que evalúan los resultados de la resección hepática por metástasis de cáncer de mama.

Autor	Año	Pacientes	Mediana de sobrevida	Mediana de sobrevida (meses)	Sobrevida a cinco años (%)
			libre de enfermedad (meses)		
Raab, <i>et al.</i> ⁶	1998	34	NR	27	18
Seifert, <i>et al.</i> ⁷	1999	15	NR	57	18
Selzner, <i>et al.</i> ⁸	2000	17	NR	24	22
Yoshimoto, <i>et al.</i> ⁹	2000	25	NR	34	NR
Pocard, <i>et al.</i> ¹⁰	2001	65	NR	47	46*
Carlini, <i>et al.</i> ¹¹	2002	17	NR	53	46
Elias, <i>et al.</i> ¹²	2003	54	34	NR	34
Vlastos, <i>et al.</i> ¹³	2004	31	22	63	61
Sakamoto, <i>et al.</i> ¹⁴	2005	34	NR	36	21
D'Annibale, <i>et al.</i> ¹⁵	2005	18	NR	32	30
Ercolani, <i>et al.</i> ¹⁶	2005	21	NR	42	25
Adam, <i>et al.</i> ¹⁷	2006	85	20	38	37
Caralt, <i>et al.</i> ¹⁹	2008	12	NR	36	33
Lubrano, <i>et al.</i> ²⁰	2008	16	NR	42	33
Thelen, <i>et al.</i> ²¹	2008	39	NR	NR	42
Hoffmann, <i>et al.</i> ²²	2010	41	34	58	48

* Reporta sobrevida a cuatro años. NR: No reportado.

res predictores adversos para la sobrevida en la mayoría de los estudios han sido el estatus de los receptores hormonales (negativos), la pobre respuesta a la quimioterapia, invasión vascular, número de metástasis (múltiple) y el intervalo libre de enfermedad < 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama.

Si bien la evidencia es limitada y de pobre calidad (dada la naturaleza retrospectiva de las series con los consecuentes sesgos de selección), las diversas series donde se evaluó el valor de la resección hepática por metástasis de cáncer de mama reportaron medianas de sobrevida entre 27 y 63 meses, significativamente mejores que lo reportado con quimioterapia sola de entre tres y 15 meses. Sin embargo, lo pequeño de las diversas series evidencia que este abordaje se limita a un grupo muy selecto de pacientes. Basado en el análisis de los factores pronósticos reportados, las potenciales pacientes candidatas para la resección de metástasis hepáticas en cáncer de mama son aquéllas cuyo tumor exprese receptores de estrógeno, con un intervalo libre de enfermedad > 1 año, con una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria, así como con metástasis única en la que sea posible resección R0.^{8,12,17,20,21}

Metástasis pulmonares

Varios estudios han documentado que de las pacientes con metástasis por cáncer de mama, entre 15

y 25% las lesiones se presentan en pulmón o en el espacio pleural. Al igual que la resección por metástasis hepáticas, series recientes sugieren beneficio en el pronóstico de las pacientes con la resección de metástasis pulmonares en cáncer de mama. Una resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares se puede realizar con baja morbilidad y mortalidad. La sobrevida a cinco años, posterior a la resección, se ha reportado entre 27 y 54%, con una mediana entre 35 y 97 meses²⁴⁻³⁶ (Cuadro 2).

Todos los estudios publicados son retrospectivos. Un estudio comparativo analizó a 33 pacientes que se sometieron a resección quirúrgica de metástasis pulmonares vs. 30 tratadas sistémicamente y pareadas por número de metástasis, así como por presencia de enfermedad extrapulmonar. De las 33 pacientes sometidas a cirugía, 20 sólo recibieron tratamiento quirúrgico; nueve, terapia sistémica y cuatro, radioterapia adyuvante. De las 30 pacientes tratadas sistémicamente, ocho recibieron –además– radioterapia. La sobrevida en el grupo quirúrgico fue significativamente más prolongada que la del grupo tratado sistémicamente (58 vs. 34 meses, respectivamente). La sobrevida a cinco años también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sometidas a resección comparada con aquéllas con tratamiento sistémico únicamente (36 vs. 11%, respectivamente).³⁶

Otro estudio incluyó 467 mujeres que se sometieron a resección quirúrgica pulmonar por metástasis de cáncer de mama; la resección R0 se logró en 84%,

Cuadro 2. Estudios que evalúan los resultados de la resección pulmonar por metástasis de cáncer de mama.

Autor	Año	Pacientes	Mediana de sobrevida libre de enfermedad (meses)	Mediana de sobrevida (meses)	Sobrevida a cinco años (%)
Lanza, <i>et al.</i> ²⁴	1992	34	NR	27	50
Friedl, <i>et al.</i> ²⁵	1994	103	NR	NR	27
		68, resección R0	NR	36	31
Mc Donald, <i>et al.</i> ²⁶	1994	60	18	42	38
Murabito, <i>et al.</i> ²⁷	2000	28	NR	79 (media)	80
Friedl, <i>et al.</i> ²⁸	2002	467*	NR	35	35
		392, resección R0	NR	37	38
Ludwig, <i>et al.</i> ²⁹	2003	21	28	97	53
Planchard, <i>et al.</i> ³⁰	2004	125	36	50	45
Welter, <i>et al.</i> ³¹	2008	47	43	32	36
Yoshimoto, <i>et al.</i> ³²	2008	90	NR	NR	54
Chen, <i>et al.</i> ³³	2009	41	NR	NR	51

*Registro Internacional de Metástasis Pulmonares. NR: No reportado.

3% tuvo resección R1 y 13%, R2. Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron:

- Toracotomía, 75% (unilateral 72%).
- Esternotomía, 20%.
- Resección toracoscópica, 4%.

De estas pacientes, 66% tenían un foco metastásico solitario. Se administró quimioterapia a sólo 33% de las pacientes:

- 8%, preoperatoria.
- 19%, postoperatoria.
- 6%, antes y después de la resección.

La mediana de sobrevida para el grupo en que se logró la resección completa fue de 37 meses, mientras que la sobrevida a cinco, 10 y 15 años fue de 38, 22 y 20%, respectivamente. Pacientes con resección incompleta tuvieron una sobrevida de 18% a cinco años. Los factores asociados a una mejor sobrevida fueron: intervalo libre de enfermedad > 36 meses, resección R0 y metástasis pulmonar solitaria, mientras que los factores que no tuvieron impacto en la sobrevida fueron el tipo de resección y el uso de quimioterapia adicional a la resección quirúrgica.²⁸

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios es que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de metástasis pulmonar impacta significativamente en la sobrevida.^{24,25,27-30,32,33} Otros factores asociados a una mejor sobrevida son los receptores de estrógeno positivos, HER2-neu positivo y metástasis solitarias.^{24,25,28,31,33}

Tomando en cuenta los datos publicados y reconociendo los sesgos de selección de estudios retrospectivos, se puede decir que al igual que en el caso de metástasis hepáticas, las mejores candidatas a metastasectomía pulmonar son pacientes con metástasis única e intervalo libre de enfermedad prolongado. La utilidad de la quimioterapia postoperatoria en este contexto es controversial, aunque algunos estudios la asocian a mejoría en la sobrevida.³

Otros sitios metastásicos

Otros sitios metastásicos, además del hígado y pulmón, han sido menos estudiados en cuanto a resección quirúrgica se refiere y, en general, ésta se lleva a cabo exclusivamente con fines paliativos. Un ejemplo son las metástasis cerebrales, las cuales tienen muy pobre pronóstico y la piedra angular de su tratamiento es la radiocirugía, la cual ha tenido un impacto muy importante en la paliación de síntomas neurológicos, mientras que la resección quirúrgica se reporta sólo como casos aislados.³⁷⁻³⁹ Otro ejemplo son las metástasis óseas donde los síntomas suelen tratarse mediante terapia médica (bifosfonatos) y/o radioterapia, mientras la resección quirúrgica no ha demostrado beneficio en el pronóstico.⁴⁰ Algunos estudios han encontrado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia a incremento en la sobrevida.^{41,42} Sitios menos estudiados por su rareza (pacientes en los que no se recomienda la resección salvo en situaciones de paliación de síntomas) son las metástasis adrenales, a ovario y gastrointestinales.⁴³⁻⁴⁵

En conclusión, la resección de metástasis de cáncer de mama es un tema altamente controversial. La

evidencia de su utilidad en general es pobre, ya que todos los estudios publicados son retrospectivos con muy importantes sesgos de selección; sin embargo, es prácticamente imposible contar con un estudio prospectivo que resuelva esta cuestión, dadas cuestiones éticas involucradas, así como por la heterogeneidad de este grupo de pacientes. Lo heterogéneo del cáncer de mama metastásico se manifiesta no únicamente en la variación en las características clínicas (como número y sitio de metástasis, estado general y funcional de las pacientes), sino que molecularmente se ha demostrado que las metástasis tienen un patrón muy variable y diferente en relación con el tumor primario.⁴⁶⁻⁴⁸

La literatura en general sugiere que puede existir un beneficio en la sobrevida con la resección de la enfermedad metastásica. Otras ventajas potenciales son la mejoría en la calidad de vida por reducción de la carga tumoral y discontinuación de la quimioterapia. Los dos sitios de resección con potencial de incrementar la sobrevida son hígado y pulmón. Para ambos sitios, el número de pacientes potencialmente beneficiadas es limitado; las candidatas serían pacientes jóvenes en buenas condiciones generales (ECOG 0-1), con metástasis únicas, intervalo prolongado libre de enfermedad (> 1 año), metástasis solitaria y de preferencia con respuesta a quimioterapia y/o hormonoterapia (receptores hormonales positivos), en quienes se pueda realizar la resección

completa de la enfermedad con baja morbimortalidad asociada.

RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO EN PRESENCIA DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Este es un escenario clínico donde las controversias son aún mayores y la evidencia también es pobre, ya que las potenciales recomendaciones se basan en estudios retrospectivos con importantes sesgos de selección. Varios estudios, tanto institucionales como poblacionales, han demostrado una ventaja en sobrevida cuando se realiza resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV⁴⁹⁻⁵⁵ (Cuadro 3). Se ha propuesto que dejar el tumor *in situ* es fuente de nuevas metástasis, de forma que su remoción reduciría la posibilidad de progresión de la enfermedad.⁴⁹ Por otra parte, la reducción del volumen tumoral podría incrementar la eficacia de la quimioterapia, reduciendo la probabilidad de aparición de clonas celulares resistentes.⁵³

En un estudio poblacional, que incluyó el registro del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se analizaron más de 16,000 pacientes con cáncer de mama metastásico diagnosticado entre 1990 y 1993.⁴⁹ Del total, 57% fue sometido a algún procedimiento en el tumor primario, ya fuera mastectomía parcial (38%) o total (62%). Pacientes con un solo sitio de metástasis fueron sometidas, significativa-

Cuadro 3. Estudios que evalúan los resultados de la resección del tumor primario en presencia de enfermedad metastásica.

Autor	Año	Total	Pacientes		Pacientes operadas		Sobrevida a tres años (%)		
			Sin cirugía	Con cirugía	CC	MT	Total	Sin cirugía	Con cirugía
Khan ⁴⁹	2002	16,023	6,861 (43%)	9,162 (57%)	3,513 (38%)	5,649 (62%)	25	17	28 CC 32 MT
Babiera ⁵⁰	2006	224	142 (63%)	82 (37%)	39 (48%)	43 (52%)	83	80	95
Rapiti ⁵¹	2006	300	173 (58%)	127 (42%)	40 (31%)	87 (69%)	31	13*	27* MN 16* MP
Fields ⁵²	2007	409	222 (54%)	187 (46%)	84 (45%)	103 (55%)	NR	26	46
Gnerlich ⁵³	2007	9,734	5,156 (53%)	4,578 (47%)	2,093 (46%)	2,485 (54%)	NR	25	45
Blanchard ⁵⁴	2008	395	153 (39%)	242 (61%)	191 (79%)	51 (21%)	NR	20	40
Ruiterkamp ⁵⁵	2009	728	440 (60%)	288 (40%)	85 (30%)	203 (70%)	NR	25	45

*Reporta sobrevida a cinco años, en pacientes sometidas a cirugía, la sobrevida fue de 27% en aquéllas con márgenes negativos y 16% con márgenes positivos (sin diferencia con aquéllas no sometidas a cirugía). CC: Cirugía conservadora. MT: Mastectomía total. MN: Margen negativo. MP: Margen positivo. NR: No reportado.

mente, con mayor frecuencia a cirugía que aquéllas con enfermedad múltiple ($p < 0.001$). En un análisis multivariado, las variables asociadas a mejor pronóstico fueron resección quirúrgica del tumor primario, terapia sistémica, número de sitios metastásicos y tipo de metástasis. En este estudio la sobrevida a tres años fue de 17% en el grupo no quirúrgico vs. 28% para aquellas pacientes sometidas a mastectomía parcial y 32% para mastectomía total.

Los resultados anteriores fueron confirmados por otro estudio poblacional usando los datos del SEER.⁵³ De 9,734 pacientes identificadas con enfermedad metastásica y un tumor primario intacto, 47% se sometió a resección del tumor primario. La mediana de sobrevida fue mejorada en el grupo quirúrgico (36 vs. 21 meses; $p < 0.001$). En el análisis multivariado, una vez controladas las variables confusoras, las pacientes que se sometieron a cirugía del tumor primario redujeron significativamente su riesgo de muerte durante el periodo del estudio comparadas con aquéllas que no se sometieron a cirugía [riesgo relativo 0.63 (95% IC 0.60-0.66)].

En otro estudio del registro de cáncer de Ginebra, se identificaron 300 pacientes tratadas entre 1977 y 1996 con tumor primario intacto y enfermedad metastásica.⁵¹ De las 127 pacientes sometidas a cirugía del tumor primario (42%), en 87 (69%) se realizó mastectomía y en 40 (31%), cirugía conservadora. En 73 (57%) se realizó, además, disección axilar. Nuevamente, las pacientes sometidas a cirugía fueron, en su mayoría, aquéllas con un solo sitio de metástasis (61 vs. 41%; $p < 0.001$), así como metástasis no viscerales (58 vs. 43%; $p = 0.007$). Las mujeres sometidas a cirugía del tumor primario tuvieron una reducción de 50% en mortalidad asociada al cáncer de mama comparada con aquéllas no llevadas a cirugía. Otro factor asociado a mejoría en la sobrevida fue la utilización de quimioterapia sistémica.

En los estudios institucionales, uno de ellos del *MD Anderson Cancer Center* de Houston, se evaluaron pacientes en este contexto clínico tratadas entre 1997 y 2002.⁵⁰ De 224, 82 (37%) se sometió a mastectomía parcial (48%) o total (52%). La cirugía demostró una tendencia a mejoría en la sobrevida global, aunque no significativa ($p = 0.12$) y mejoría en la sobrevida libre de progresión de la metástasis ($p < 0.001$). Las pacientes sometidas a cirugía fueron más jóvenes, tenían menor carga tumoral y con mayor frecuencia tenían metástasis hepáticas y amplificación de HER-2neu. El análisis multivariado encontró asociación de la sobrevida global con el número de metástasis y la falta de amplificación del

HER-2neu. Otro estudio de la Universidad de Washington evaluó 409 pacientes, de las cuales 187 (46%) fueron sometidas a resección del tumor primario.⁵² En este análisis, en 53% la cirugía se realizó con fines paliativos, en 29% fue para establecer el diagnóstico y en 14% como tratamiento. Una vez controladas las variables confusoras, las pacientes sometidas a cirugía presentaron mejoría en la sobrevida.

Aunque los datos anteriores sugieren mejoría en la sobrevida de las pacientes sometidas a resección del tumor primario en presencia de enfermedad metastásica, existe un evidente sesgo de selección en todos los estudios. Todos ellos fueron estudios retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron en forma aleatoria, sino por el médico tratante, generalmente basado en menor carga tumoral y edad más joven, entre otros factores. En un intento por controlar el sesgo de selección, un estudio realizó un análisis pareado de 622 pacientes con tumor primario intacto y metástasis a distancia.⁵⁶ De este grupo, 388 (62%) no recibieron cirugía, mientras 234 (38%) se sometieron a resección del tumor primario. La sobrevida fue mejor para el grupo de pacientes sometidas a cirugía ($p < 0.001$); sin embargo, el análisis pareado [cuando se controló por el sitio de metástasis (ósea, visceral, ganglionar)] demostró que el impacto de la cirugía disminuía o se abolía. Por lo demás, el tiempo de recepción de quimioterapia jugó un papel mayor en el desenlace: aquellas pacientes que recibieron quimioterapia y después cirugía tuvieron mejores resultados que aquéllas quienes recibieron quimioterapia después de la cirugía o quimioterapia sola, implicando un sesgo de selección donde las pacientes sometidas a cirugía son aquéllas con una buena respuesta al tratamiento sistémico.

Finalmente, en un análisis de 319 pacientes del *Hospital City of Hope* (Duarte, CA), 190 (60%) fueron sometidas a resección del tumor primario y la mediana de sobrevida de esta cohorte fue mejor que la del grupo no tratado quirúrgicamente (35 vs. 25 meses; $p = 0.024$). Sin embargo, cuando se realizó el análisis multivariado, la cirugía perdió su significancia. Los autores concluyen que la mejoría de la sobrevida observada en pacientes sometidas a resección del tumor primario en presencia de metástasis a distancia se debe a las características del tumor y no a la intervención quirúrgica.⁵⁷

En resumen, el beneficio en sobrevida observado por la resección del tumor primario en presencia de enfermedad metastásica se basa en estudios retrospectivos con importantes sesgos de selección. Los

potenciales beneficios han desaparecido cuando se realizan análisis pareados, por lo que su uso sólo se recomendaría actualmente con fines paliativos (e.g. ulceración del tumor primario) buscando mejorar la calidad de vida. La demostración de un beneficio real en sobrevida sólo podría derivarse de un estudio aleatorio, el cual, sin embargo, tiene muchas dificultades en su diseño,^{3,58} dada la heterogeneidad del cáncer de mama, particularmente en estadio IV.

CONCLUSIONES

La evidencia para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama metastásico es pobre, por ser basada únicamente en estudios retrospectivos donde se han hecho evidentes los sesgos de selección. La resección de metástasis, tanto hepática como pulmonar, parece influir en cuanto a la mejoría del pronóstico de un grupo muy limitado y seleccionado de pacientes. La resección del tumor primario en presencia de metástasis debe realizarse en el contexto de paliación de síntomas, ya que el beneficio en cuanto a sobrevida (demostrado por diversos estudios) parece derivarse de sesgos de selección. La realización de un estudio aleatorio es necesaria; sin embargo, el diseño del mismo es altamente complejo y costoso, por lo que no se espera un estudio de esta naturaleza a corto plazo.

REFERENCIAS

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html#survival>
- Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2419-26.
- Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 1201: 9-16.
- Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 284-90.
- Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998; 18: 2231-3.
- Seifert JK, Weigel TF, Gonner U, Bottger TC, Junginger T. Liver resection for breast cancer metastases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2935-40.
- Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127: 383-9.
- Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 177-84.
- Poccard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001; 126: 413-20.
- Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, Petric M, Vitucci C, Santoro R, et al. Liver metastases from breast cancer: results of surgical resection. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1597-601.
- Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 158-64.
- Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, Mirza NQ, Tuttle TM, Poptat RJ, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 869-74.
- Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo N, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29: 524-7.
- d'Annibale M, Piovanello P, Cerasoli V, Campioni N. Liver metastases from breast cancer: the role of surgical treatment. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1858-62.
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 459-66.
- Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244: 897-907.
- Furka A, Halasz L, Szentkereszty Z, Posan J, Andras C, Sapy P. Surgical treatment of liver metastases from breast cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1416-8.
- Caralt M, Bilbao I, Cortes J, Escartin A, Lazaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2804-10.
- Lubrano J, Roman H, Tarrab S, Resch B, Marpeau L, Scotte M. Liver resection for breast cancer metastasis: does it improve survival? *Surg Today* 2008; 38: 293-9.
- Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hanninen E, Sehouli J, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 25-9.
- Hoffmann K, Franz C, Hinz U, Herfarth C, Eichbaum M, Büchler MW, Schemmer P. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1546-54.
- Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
- Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB Jr. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 244-7.
- Friedel G, Linder A, Toomes H. The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 71-5.
- McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Pairolo PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1599-602.
- Murabito M, Salat A, Mueller MR. Complete resection of isolated lung metastasis from breast carcinoma results in a strong increase in survival. *Minerva Chir* 2000; 55: 121-7.
- Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 335-44.

29. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 532-5.
30. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 28-35.
31. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Totsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer: when is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1228-34.
32. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, et al. Favorable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 485-91.
33. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 393-7.
34. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1979; 39: 1552-62.
35. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988; 81: 1109-12.
36. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1282-4.
37. Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 481-90.
38. Wronecki M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1746-54.
39. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, Wolke J, Liedberg A, Signomklaor T, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 211-6.
40. Durr HR, Muller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ, et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 396: 191-6.
41. van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, Schmitz PI, Lans T. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009; 18: 94-9.
42. Incarbone M, Nava M, Lequaglie C, Ravasi G, Pastorino U. Sternal resection for primary or secondary tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 93-9.
43. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC, Ozyuncu O, Sakinci M, Basaran M. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 235-41.
44. McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernandez JL, Grant CS, et al. Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 886-94.
45. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, Parma P, Pinto I, Diaz M. Laparoscopic adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. *Urology* 2007; 69: 637-41.
46. Zecchin D, Bardelli A. Tracking the genomic evolution of breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 302.
47. Vecchi M, Confalonieri S, Nuciforo P, Vigano MA, Capra M, Branchi M, et al. Breast cancer metastases are molecularly distinct from their primary tumors. *Oncogene* 2008; 27: 2148-58.
48. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, Wester K, Villman K, Bengtsson NO, et al. HER-2 expression in breast cancer primary tumors and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer* 2004; 90: 2344-8.
49. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 20-6.
50. 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: 776-82.
51. 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 cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-9.
52. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-51.
53. 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: 2187-94.
54. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-8.
55. 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: 1146-51.
56. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched air analysis of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3384-95.
57. Holt A, Nelson R, Kruper L. Survival benefit of surgery in stage IV breast cancer patients? *Ann Surg Oncol* 2010; 17(S1): S11-Abst 17.
58. Fields RC, Margenthaler JA. Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer patients: is a randomized, controlled trial imperative or too costly? *J Surg Oncol* 2009; 99: 85-6.

Reimpresos:

Dr. Heriberto Medina-Franco

Dirección de Cirugía.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI, Tlalpan
14080, México, D.F.

Correo electrónico: herimd@hotmail.com

Recibido el 1 de marzo 2011.

Aceptado el 29 de abril 2011.