

## LA CIRUGÍA DE MAMA PRIMARIA EN LAS PACIENTES EN ESTADIO IV

Virgilio Sacchini \*

Esto fue siempre un dogma. Recuerdo a mis maestros que me decían: "no opere a una paciente con un cáncer metastásico". Se consideraba mala praxis hacer mastectomía en un cáncer de mama estadio IV por varias razones, digamos razonables. Las pacientes con enfermedad metastásica muchas veces estaban debilitadas, su sobrevida no era prolongada, ¿para qué operarlas? Para qué hacer una cirugía, pues la morbilidad de estas pacientes era grande, sin un beneficio adicional. Muchas veces el médico oncólogo decía que dejáramos el cáncer primario para medir la respuesta a la quimioterapia. También había una suerte de especulación o pensamiento biológico, porque se pensaba que remover el tumor primario podría, de alguna manera, aumentar la angiogénesis y la estimulación de la enfermedad, posiblemente latente.

En el 2002 apareció un trabajo que fue como un punto de inflexión. Era una base de datos nacional, una revisión, demostrando que las pacientes que tenían cáncer primario metastásico, con cirugía tenían mejor sobrevida; y la sobrevida fue mejor cuando la cirugía se realizaba con intención de curar. Eso significa que el cirujano tenía la intención de hacer la resección completa de todo el cáncer con cuadrantectomía o mastectomía con márgenes libres (Cuadro 1).

Inclusive la mastectomía daba mejores resultados que la cuadrantectomía, siempre y cuando los márgenes estuvieran libres. El mensaje era que la cirugía con intención de curar podría mejorar la sobrevida de esas mujeres con cáncer de mama estadio IV.

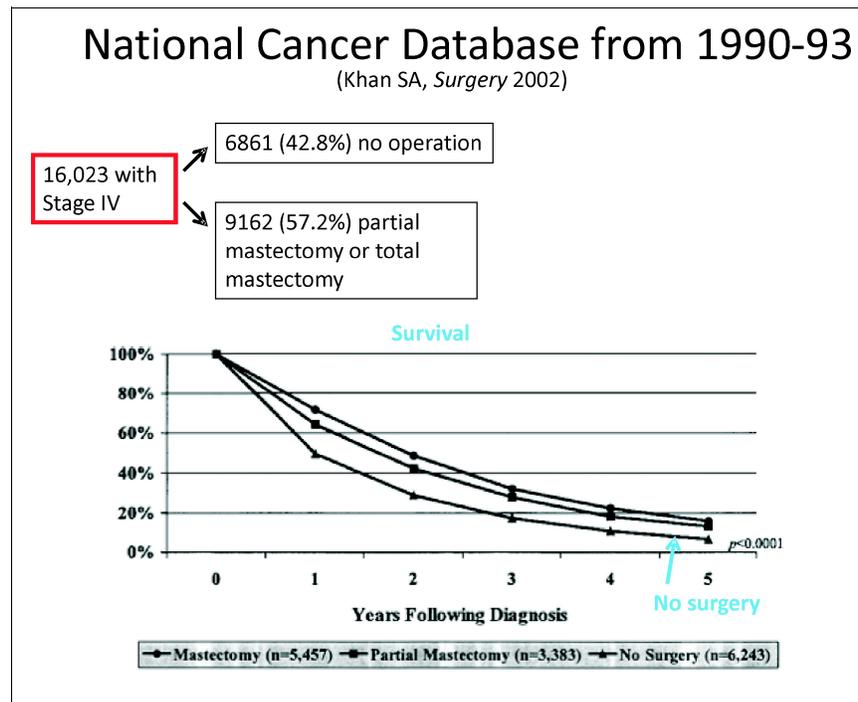
Hubo como nuevas teorías, nuevas especulaciones científicas sobre este tema. La primera de ellas era que el sitio de la metástasis quizás no respondiera igual que el cáncer primario. Segundo, que el cáncer primario podría llegar a desarrollar lo que se llama enfermedad de la pared torácica, que es sumamente difícil de manejar. Y tercero, que estamos viendo cada vez más cánceres estadio IV, pero "más precoces".

Quiere decir, que si se estadifica un estadio IIA con PET, puede concluir en una elevación al estadio IV en hasta el 5,5% de los cánceres. O sea, si le hacen un PET a un aparente estadio II con enfermedad mínima, bien podría resolverse con radiación o tratamiento sistémico. Realmente, en ese cáncer estadio IV el no hacer cirugía, tal vez estemos subtratando a esta población de pacientes. Hace años no teníamos el PET para estadificar el cáncer de mama.

Apareció la especulación biológica interesante que fue desarrollado en nuestro institución, en el Memorial Sloan-Kettering. Pensábamos que el proceso metastásico era como un proceso unidireccional; es decir, que partía del primario y que las células necesariamente iban a diseminarse a los sitios de metástasis, que podían crecer, desarrollarse y comprometer así la vida de las pacientes. Pero resulta que apareció una nueva teoría que se llama diseminación bidireccional. Quiere decir que las células del sitio de metástasis pueden volver al cáncer primario; es como que tiene un tráfico de doble mano, pueden volver a estimular. Es decir, que en el sitio del primario hay quimioatrayentes; o sea,

---

\* Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.



moléculas que a través de un mecanismo paraendocrino pueden modificar la conducta del comportamiento celular, pueden modificar la agresividad de dichas células y así pueden volver a crecer de otra manera al sitio metastásico. Entonces, el sitio de la metástasis se puede volver a diseminar y sembrar otras partes del cuerpo con células que son distintas y tienen resistencia a los tratamientos.

Esta teoría biológica de autosembrado, en parte fue apoyado por estudios en modelos animales. Nuevamente, hay uno realizado en el Memorial Sloan-Kettering y publicado en *Nature*. En ese estudio dice que la teoría de resembrado fue confirmada inyectando algunas células de línea metastásica a un modelo animal marcado con proteína fluorescente verde y en la otra mama se inyectaron células del tumor primario. Después de 60 días el 85% de los tumores primarios contenían las células metastásicas marcadas con verde.

Luego se utilizó otro modelo, aún mucho más sofisticado, donde células metastásicas fueron inyectadas en la vena de la cola del animal y se fueron a localizar en los pulmones, desarrollando entonces metástasis pulmonares. Después el tumor primario fue inyectado y también hubo un proceso de resembrado de células a partir del sitio metastásico hacia el primario. Concluyendo entonces que el sitio de la metástasis tiene capacidad de resembrar al tumor primario. Aparte estas consideraciones biológicas, que sin duda son importantes, apoyan el beneficio de la cirugía del tumor primario de estas pacientes.

La base de datos nacional fue muy criticada al comienzo, porque los datos contenidos en ella son complicados. Pero después aparecieron otras publicaciones provenientes de bases de datos institucionales, con un mejor control de calidad de los datos, demostrando que había un beneficio en la cirugía de las pacientes con estos cánceres avanzados.

Predictors of Survival of Patients Presenting With Stage IV Breast Cancer and an Intact Primary Tumor				
	No.	Hazard Ratio	95% CI	P
Surgery				
Resection	69 (37%)	0.71	0.47-1.1	.10
No resection		Reference		
ER status				
Positive	127 (68%)	0.47	0.29-0.76	.002
Negative		Reference		
PR status				
Positive	74 (40%)	0.57	0.37-0.90	.02
Negative		Reference		
HER-2/neu				
Amplified	59 (32%)	0.51	0.34-0.77	.001
Not amplified		Reference		
Age at stage IV diagnosis		1.0	0.98-1.01	.73
Solitary metastasis				
Yes	24 (13%)	1.2	0.62-2.4	.57
No		Reference		
Bone metastases				
Yes	122 (66%)	1.7	1.1-2.8	.02
No		Reference		
Visceral metastases				
Yes	111 (60%)	2.3	1.4-3.6	<.001
No		Reference		

Cuadro 2

Hay una publicación reciente de un análisis combinado de muchas pacientes. Se le había hecho la cirugía del primario a 45.000 pacientes y todas se beneficiaron cuando la cirugía se realizó con la intención de cura y naturalmente se habían logrado márgenes negativos.

La opinión general es que todos estos estudios están muy sesgados, porque nosotros hacemos cirugía en pacientes que podrían llegar a responder mejor al tratamiento, en pacientes en las cuales la enfermedad quizá sea más indolente, y probablemente ésa sea la clave de toda esta polémica. Seleccionar no solamente a las pacientes correctas, adecuadas, uno puede mostrar un beneficio, porque si no quizás no haya ningún beneficio en operarlas. Entonces, la selección es el concepto clave del éxito de realizar la cirugía en estas pacientes.

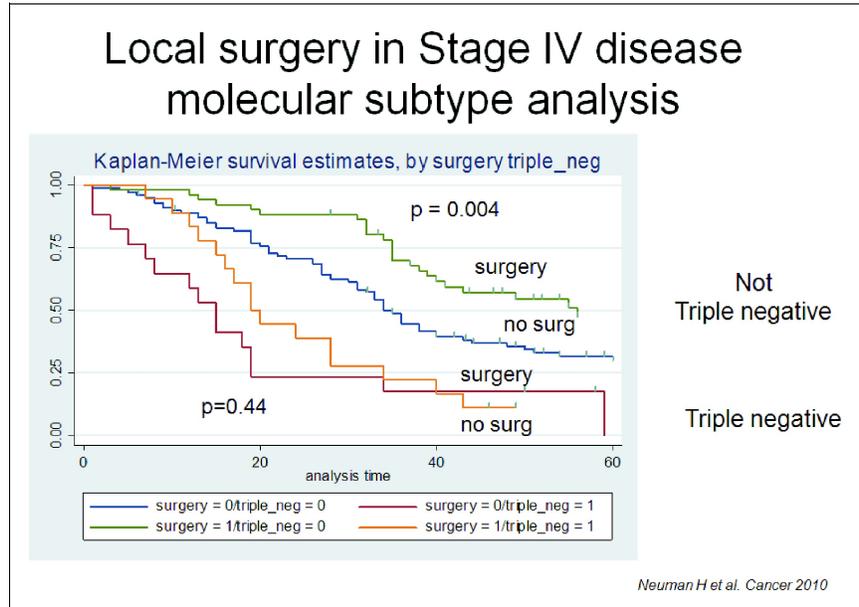
En el Memorial tratamos de ver cuáles son las pacientes que podrían beneficiarse con esa cirugía. Entonces, revisamos nuestra base de datos y pudimos identificar muchas pacientes sin

cirugía y, como otros estudios, vimos una mejoría de la sobrevida global de las pacientes que habían sido operadas. De esta forma se encontraron las variantes.

En el Cuadro 2 se puede observar el estado hormonal, que sin duda es importante en cuanto a la sobrevida, el HER2/neu. La presencia de metástasis viscerales era un factor de pronóstico negativo. Al final de la historia, las pacientes que anduvieron bien fueron las que no eran triple negativo y donde se ve una diferencia entre la cirugía y la no cirugía. Lamentablemente en las pacientes triple negativo no se vio ningún beneficio en su sobrevida (Cuadro 3).

Pero hay otra consideración con respecto a la cirugía del primario. Se trata de evitar la enfermedad de la pared torácica que todos saben que es complicada, que es muy difícil de manejar, además produce una mala calidad de vida de las pacientes.

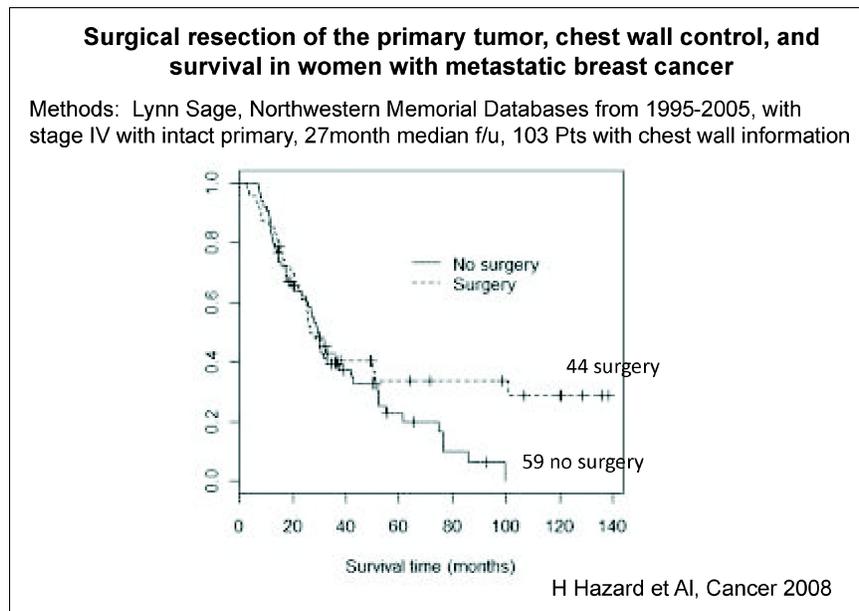
El estudio fue realizado en la Universidad Northwestern. Allí pudieron identificar a pacien-



**Cuadro 3**

tes operadas y no operadas, con la misma diferencia de sobrevida (Cuadro 4). Nuevamente, con un sesgo de selección, sin ninguna duda. Lo que resultó importante fue la prevención del

compromiso de la pared torácica. Las pacientes sometidas a cirugía tenían menos probabilidad de tener enfermedad sintomática en pared torácica de 18% vs. 49%. El problema es que al no



**Cuadro 4**

Ongoing randomized trials testing the worth of local therapy for the intact primary in women with Stage IV breast cancer

Country	Trial number	Accrual period	N	Initial therapy	Radiotherapy	Primary endpoint
India	NCT00193778	2005–12	350	Adriamycin-Cytoxan	If indicated	Time to progression
Turkey	NCT00557986	2008–12	271	Surgery	For breast conservation	Survival
USA and Canada	NCT01242800	2011–16	880	Appropriate systemic therapy	Per standards for stage I–III	Survival
Netherlands	NCT01392586	2011–16	516	Surgery	For positive margins or palliation	2-year survival
Austria	NCT01015625	2010–19	256	Surgery	Per standards for stage I–III	Survival
Japan	JCOG 1017	2011–16	410	Appropriate systemic therapy	Not addressed	Survival

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

Cuadro 5

operar a esas pacientes puede ser que perdamos una oportunidad y en algún momento vamos a encontrar que la enfermedad en la pared torácica está tan difusa que realmente no la podemos operar.

Por supuesto que hay estudios retrospectivos que han encontrado que la cirugía en la población correcta puede ser beneficiosa y que sin duda puede disminuir la patología en la pared torácica, pero para cambiar nuestra práctica necesitamos, por lo menos, evidencia a nivel uno. Hay muchos estudios que están en curso que tienen, por ejemplo, como punto final la supervivencia de las pacientes y que se están realizando en muchos países de todo el mundo con diferentes tiempos. Algunos esperan lograr una respuesta al tratamiento antes de hacer la cirugía y en otros casos van directo a la cirugía, sin esperar (Cuadro 5).

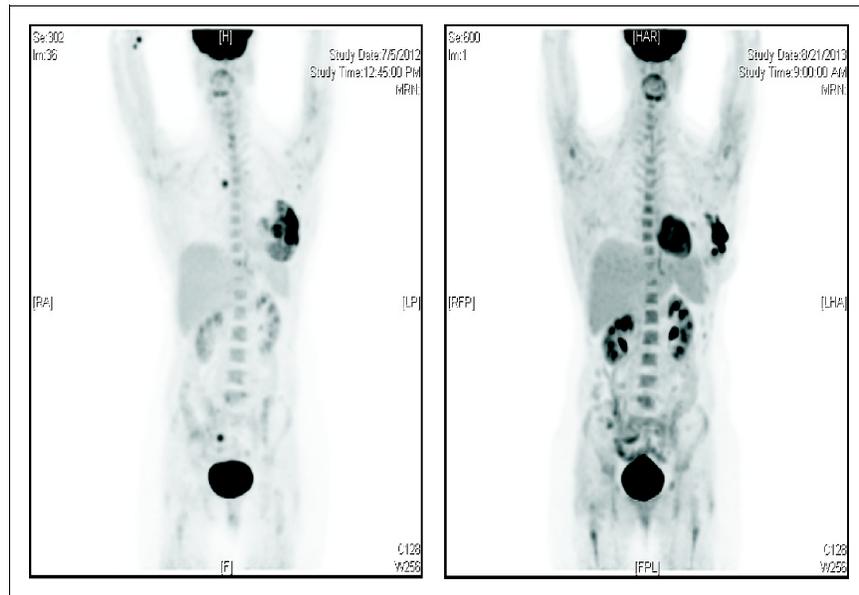
Nuestro estudio, el estudio nacional ECOG 2108 tiene un tamaño de muestra de 880 mujeres. Nosotros preferiríamos esperar la respuesta al tratamiento sistémico. Es decir, que iniciamos el tratamiento sistémico y luego si las pacientes

logran un 75% de respuesta, las randomizamos a cirugía o a observarlas. Este estudio no va a dar la información sobre si la cirugía inicial es útil. Hay algunos estudios retrospectivos que han demostrado que la cirugía en forma inicial, sin esperar respuesta a la quimioterapia, también podría ser beneficiosa para las pacientes.

Antes del tratamiento se puede reducir la masa del cáncer a tratar. Incluiríamos en este estudio las mujeres que no responden; esto necesariamente va a disminuir la magnitud del beneficio. Después de la terapia sistémica se tendría una mejor selección.

En el Cuadro 6 se puede ver un ejemplo de una paciente *randomizada* en nuestra institución. Se puede observar que esta paciente se presentó con enfermedad metastásica y logró una respuesta excelente, especialmente en los sitios de metástasis, no tanto en la mama. Entonces se hizo la mastectomía y la reconstrucción, como parte del protocolo de atención y del estudio.

Como conclusión yo les diría, como cirujanos, ¿qué debemos hacer, cómo debemos abor-



Cuadro 6

dar este problema? ¿Cuándo el médico oncólogo debe mandarnos las pacientes para hacer la cirugía? Se debe esperar el resultado de los estudios *randomizados*. Hay que mandar a cirugía a las pacientes que tienen una buena respuesta

en el sitio de la metástasis, aunque no responda el sitio del primario, para evitar el compromiso de la pared torácica. Asimismo, con RE y/o HER2 positivo que responda al tratamiento, y en estadios IV más precoces. Muchas gracias.