



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**Beneficio de la cirugía en pacientes con cáncer de mama oligometástasico de novó que recibieron quimioterapia paliativa, con respuesta sistémica y que no obtuvieron respuesta completa a nivel locorregional, que fueron llevados a cirugía en el INCan en el periodo de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DR. VALENTÍN HERNÁNDEZ VILLALOBOS**

**DR. JUAN ENRIQUE BARGALLO ROCHA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. SERGIO ISRAEL AGUILAR VILLANUEVA**

**Asesor Metodológico**



**CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO.**

**2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Beneficio de la cirugía en pacientes con cáncer de mama oligometástasico de novó que recibieron quimioterapia paliativa, con respuesta sistémica y que no obtuvieron respuesta completa a nivel locorregional, que fueron llevados a cirugía en el INCan en el periodo de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020”.**

## DEDICATORIA

Gracias...

A mis padres por darme la vida, su amor y su ejemplo en pensar siempre en los demás, a mis hermanos por crecer juntos en los buenos y malos momentos apoyándonos como familia, a mis sobrinos por regresarme la ilusión y la sonrisa. A mi novia por estar a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida y siempre creer en mí.

A esta gran institución llamada INCAN por dejarme ser parte de ella y aprender a valorar lo realmente importante; la vida y el tiempo aprovecharlo al máximo, a mis maestros por su paciencia porque cada minuto que me brindaron espero poder brindarlo el doble a las próximas generaciones, a mis compañeros por trabajar día y noche juntos por una meta en común.

A las pacientes y sus familias que tienen la confianza y esperanza en lo poco que puedo ayudar a tratar que su enfermedad, pero sobre todo a escucharlas y tratar de brindar palabras correctas antes esta terrible enfermedad llamada cáncer.

A Dios por brindarme cada día la dicha de tener salud, fuerza y capacidad para brindar apoyo a mis pacientes, amigos y familia.

## ÍNDICE

Abreviaturas	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del Problema	12
Pregunta de investigación	13
Justificación	13
Objetivos	14
Objetivos específicos	14
Objetivos secundarios	14
Material y Métodos	15
Tipo de estudio	15
Universo	15
Criterios de Inclusión y exclusión	15
Definición Operacional de Variables	16
Descripción del Proceso	16
Metodología	17
Análisis Estadístico	17
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	27

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b>SIGLAS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>CMM</b>	Cáncer de mama metastásico.
<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión
<b>CMO</b>	Cáncer de mama oligometástasico
<b>SG</b>	Sobrevida global.
<b>RH</b>	Receptores hormonales
<b>TN</b>	Triple negativo
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>HER2</b>	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
<b>FIGO</b>	Federación internacional de ginecología y obstetricia.
<b>NEO</b>	Neoadyuvancia.
<b>OR</b>	Odds Ratio.
<b>PET-CT</b>	Tomografía por emisión de positrones.
<b>QT</b>	Quimioterapia.
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear.
<b>SLE</b>	Sobrevida libre de enfermedad.
<b>TC</b>	Tomografía computarizada

## **Marco Teórico**

### **Introducción**

El cáncer de mama metastásico (CMM) de novo se considera una enfermedad sistémica. Su tratamiento comprende principalmente una terapia sistémica paliativa, con el objetivo de prolongar el tiempo de vida, con la mejor calidad de vida posible para las pacientes.

El tratamiento con fines curativos generalmente no se considera en la mayoría de los casos de CMM, sin embargo al ser una enfermedad altamente heterogénea, que varía en términos de: carga tumoral, tipo y número de órganos afectados, inmunofenotipo y las condiciones generales de las pacientes, existiendo grupos con factores pronóstico más favorable.

La supervivencia general (SG) varía desde unos meses hasta años (1,2) gracias a los avances en las terapias sistémicas, incluido el desarrollo de inmunoterapia, lo que ha mejorado el pronóstico, logrando supervivencia a largo plazo, en estos casos el tratamiento locorregional puede prolongar la supervivencia en pacientes seleccionadas, lo que justifica el tratamiento quirúrgico.

Existen una serie de ensayos clínicos que investigan la importancia de las terapias quirúrgicas en los pacientes con CMM para aumentar SG y supervivencia libre de progresión (SLP). Algunos estudios retrospectivos presentaron aumento en la SLP, pero presentan un sesgo de selección. Sin embargo este beneficio no se ha observado en estudios prospectivos aleatorizados. (3)

### **Epidemiología**

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con más frecuencia, con más de dos millones de casos cada año según lo estipulo el reporte del Globocan. (1) También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo, incluido los países en vías de desarrollo, como México. La SG del cáncer de mama que es del 94% al año, del 84% a los 3 y del 78% a los 5 años. (3)

El cáncer de mama representa uno de cada 4 casos de cáncer y una de cada 6 muertes por cáncer en las mujeres, ocupa el primer lugar en términos de incidencia y mortalidad en la mayoría de los países del mundo.

El cáncer de mama que presenta metástasis a distancia en el momento del diagnóstico es un 6%. Esta etapa clínica de la enfermedad no es curable, sin embargo con los nuevos y más eficientes tratamientos sistémicos, se ha observado una mejoría en la mediana de supervivencia, para las pacientes con CMM de 18 a 36 meses. (4)

En los Estados Unidos al momento del diagnóstico inicial el 3.5% de todas las pacientes con cáncer de mama presentan enfermedad metastásica a distancia, este porcentaje es mayor en los países en vías de desarrollo (26). Lo anterior significa que cada año cerca de 50 000 mujeres recibirán un diagnóstico inicial de CMM. (27)

## **Etiología**

Los tipos histológicos más comunes de carcinoma epitelial de mama son: Carcinomas Ductales Infiltrantes (CDI) representan el 70 al 80%, Carcinomas Lobulillares Infiltrantes (CLI) representa el 8%, las histológica mixta el 7% y los otros tipos histológicos de cáncer de mama que incluyen Carcinomas Metaplásicos, Mucinosos, Tubulares, Medulares y Papilares, juntos representan menos del 5%. (6)

El cáncer de mama se divide en 4 subtipos moleculares según los perfiles de expresión genética, cada uno de los cuales tiene una relación directa con las opciones de tratamiento: 1) Luminal A: aquellos que expresan el receptor de estrógeno (RE) positivo, receptores de progesterona (RP) >20% y HER2 negativo, 2) Luminal B: RE positivo, RP positivo con una expresión < 20% y HER2 (+ o -), 3) HER2: aquellos que expresan el HER2, sin expresión de ningún receptor hormonal (RH) y 4) Triple Negativo: que no expresan ninguno RH y HER2 negativo. (7)

## **Antecedentes**

Se ha utilizado terapias locorregional y sistémicas para el tratamiento del tumor primario en pacientes con CMM sin ninguna mejoría evidente en la SG. Las terapias locales se consideran de rescate cuando la terapia sistémica no presente respuesta esperada o existe un síntoma que paliar sangrado, ulceración, infección o dolor incontrolable con tratamiento médico. A continuación se presenta los 4 estudios prospectivos más importantes para el tratamiento quirúrgico del CMM.

El ensayo Indio inscribió a 350 pacientes, con asignación aleatoria a: Tratamiento locorregional vs sin tratamiento locorregional (7). Antes de la cirugía, todas las pacientes con cáncer de mama sensible a hormonas y resecable recibieron terapia endocrina hasta que se observó progresión de la enfermedad, en las pacientes con tumores irresecables recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTN). Las pacientes con respuestas parciales o completas fueron aleatorizadas. Con una mediana de seguimiento de 23 meses, presentaron una SG que no fue significativamente diferente entre los grupos quirúrgico y no quirúrgico con mediana: 19.2 y 20.5 meses, respectivamente;  $p = 0.79$ . (33)

El ensayo MF07-01, que se llevó a cabo en Turquía, con 278 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a: Tratamiento locorregional seguido de tratamiento sistémico vs tratamiento sistémico únicamente. Con una mediana de seguimiento de 40 meses, la SG mejoró significativamente con el tratamiento locorregional en comparación con el tratamiento sistémico solo 46 y 37 meses, respectivamente;  $p = 0,005$  (8,9). Sin embargo, los dos grupos no estaban bien equiparados en términos de inmunofenotipo, ya que el grupo de tratamiento locorregional contaba con mayor número de participantes con cáncer con RH positivos y menos número de casos triple negativo (TN) en comparación con el grupo sin tratamiento locorregional 85.5% vs 71.8% ( $p = 0.01$ ), y 7.3% vs 17.4% ( $p = 0.01$ ), respectivamente. (34,35)

El ensayo POSYITIVE del Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 28 (ABCSSG28) se planeó con 254 participantes, pero se detuvo prematuramente debido a reclutamiento deficiente. 90 pacientes con CMM que no habían recibido tratamiento previo, se asignaron aleatoriamente a una resección quirúrgica del tumor primario seguida de tratamiento sistémico vs tratamiento sistémico primario (10), presentando una SG de 34.6 y 54.8 meses respectivamente, durante una mediana de seguimiento de 37.5 meses ( $p = 0.267$ ). (36)

El ensayo E2108 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) realizado en los E.U. inscribió a 256 pacientes con CMM de novó que no presentaron progresión de la enfermedad después de 4 a 8 meses de terapia sistémica óptima. Las participantes fueron asignados al azar a tratamiento quirúrgico temprano o continuar con terapia sistémica, sin que se observaran diferencias significativas en la SG durante una mediana de seguimiento de 53 meses de 54.9 vs 53.1 meses ( $p = 0.57$ ), respectivamente.(38) En un subanálisis de grupos post-hoc revelaron que la supervivencia se redujo en el brazo de terapia local de 20 participantes con cáncer de mama TN, HR 3.33; (IC 95%, 1.09-10.12), pero similar entre aquellos con otros inmunofenotipo; como HER2 positivo, con un HR 1.05; (IC 95%, 0.49-2.24); y para RH positivo, HER2 negativo, un HR 0.88; (IC 95%, 0.56-1.39). En conclusión, el impacto de la cirugía temprana difiere según el inmunofenotipo, aunque estas conclusiones deben tomarse con cautela debido al pequeño tamaño de cada subgrupo. (38)

## **Diagnostico**

El CMM es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables y cuyo tratamiento depende del sitio y numero de metástasis, las características de la paciente y el inmunofenotipo tumoral. (5)

Los síntomas del CMM dependen de los órganos afectados, los sitios más comunes de afectación son: los huesos (lumbalgia o dolor piernas), el hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y los pulmones (disnea o tos). (8)

En países con programas de tamizaje establecidos de cáncer de mama, la mayoría de los pacientes se diagnostican debido a una mastografía anormal. Sin embargo hasta el 15% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una lesion en la mama, que no se detecta en la mastografía y otro 30% presenta una lesion en la mama en el intervalo entre las mastografías. (9) Las mujeres que no tienen acceso a mastografías de tamizaje y las mujeres menores de 40 años que no se someten a mastografías de tamizaje la detección pueden diagnosticarse con un nódulo mamario o axilar y cambios en la piel.(10)

No se realizan estudios de extensión a distancia en las pacientes que no cuenten con signos o síntomas sospechosos de metástasis. Restringimos el estudio adicional a pacientes que presentan cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio y aquellos con signos o síntomas sospechosos de enfermedad metastásica. El PET-CT sería el estudio más razonable si también se desea la detección de enfermedad metastásica, por su alta sensibilidad y especificidad. (11)

## **Tratamiento**

El tratamiento sistémico es la piedra angular del tratamiento de CMM, las terapias sistémicas son: quimioterapia (Antraciclinas y Taxanos), terapias endocrinas y terapia blanco. Han contribuido a mejorar significativamente la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión en la última década, particularmente entre aquellas con receptores hormonales y HER2 positivos. (4,12)

Aunque un subgrupo de pacientes con enfermedad oligometástasico puede beneficiarse de un enfoque locoregional intensificado, la mayoría de los pacientes con CMM reciben tratamiento médico sistémico y medidas de soporte. (11,13)

La enfermedad Luminal; entre el 50-60% de los tumores responderán a una 1° línea de tratamiento con beneficio clínico. Moduladores selectivos de los RE (Tamoxifeno), Inhibidores de la síntesis de estrógenos (Inhibidores de la Aromatasa) y Antagonista de los RE (Fulvestrant). La resistencia al tratamiento endocrino es un problema en la práctica clínica que se presenta en un 25% de forma inicial y puede progresar con mecanismos adquiridos, inducidos o secundarios. (25)

La enfermedad HER2; representa un grupo diferente de pacientes, con tumores más agresivos, resistencia a QT/HT, recaídas tempranas, metástasis viscerales y pobre pronóstico. El cual amerita un tratamiento específico dirigido al bloqueo del HER2, puede ser un bloqueo extracelular (Trastuzumab, Pertuzumab o TDM-1) o un bloqueo intracelular (Lapatinib o Neratinib). (28)

En enfermedad TN; la combinación de Antraciclinas y Taxanos es lo más eficaz en 1° línea con tasa de respuesta (TR) de 40-60%, con recaída entre 15-40% en el cual la Capecitabina es el tratamiento preferido con una TR del 10-20%, otros medicamentos útiles son: Eribulina, Vinorelbina, Gemcitabina, Carboplatino, Metotrexato y el uso de Antiangiogénicos como el Bevacizumab. No existe un orden establecido para el uso de estos medicamentos. (25,30)

Los pacientes con enfermedad sintomática rápidamente progresiva o metástasis viscerales con disfunción de órgano blanco deben tratarse con quimioterapia de primera línea, dadas a las más altas tasas de respuesta observadas. Una vez que se estabiliza la respuesta a la QT, se valorar el cambio a una terapia endocrina de mantenimiento, que puede reducir los efectos secundarios del tratamiento sin comprometer la SG. (14,19)

El objetivo del tratamiento sistémico es principalmente paliativo, aumentar el periodo libre de progresión y mantener una calidad de vida aceptable. Aunque la terapia sistémica es el pilar del tratamiento del CMM, el manejo local tanto del cáncer de mama primario, existe bibliografía que sugiere un potencial para prolongar la SLP, aunque los datos disponibles son limitados (15).

Varios estudios retrospectivos han sugerido que las mujeres con CMM han mejorado la supervivencia con la extirpación del tumor primario, pero la interpretación y generalización de estos resultados están limitadas por el sesgo de selección (12,17).

## **Cirugía**

El tratamiento quirúrgico generalmente no está indicado realizar en la mayoría de los pacientes con CMM, a menos que se dirija hacia la paliación, el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida. **Sin embargo, adoptan un enfoque individualizado** para el paciente asintomático, ofreciendo cirugía como control local junto con terapia sistémica para aquellos con múltiples factores de buen pronóstico, aunque esto no se considera el estándar de atención en este momento, existe estudios clínicos que lo apoyan. (14,18).

Los pacientes asintomáticos del sitio de su tumor primario, se sugiere la terapia sistémica sola, en lugar del tratamiento local y sistémico, dada la falta de evidencia clara de que mejore la supervivencia. Sin embargo, se pueden hacer excepciones en raras ocasiones, previa discusión multidisciplinaria, en pacientes seleccionados con múltiples características de buen pronóstico. (13,19)

Existe un pequeño porcentaje de pacientes (menos del 5% de pacientes metastásica) con una enfermedad de curso indolente y escasa carga tumoral para las cuales podemos plantear un

tratamiento quirúrgico que tal vez no solo controle los síntomas, sino que incluso prolongue la supervivencia (20).

Al plantear cualquier cirugía en una paciente metastásica, hay que equilibrar muy bien el estado general de la paciente con las complicaciones y efectos secundarios que el procedimiento quirúrgico planteado pueda suponer.

## **Factores Pronóstico**

La remisión histológica completa mediante quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico favorable para determinados inmunofenotipo. (23,24) Al igual que el CMM sin evidencia de enfermedad clínicamente medible después de un tratamiento local o sistémico también tiene un pronóstico favorable. (25)

El concepto oligometastásico sugiere que en algunos casos de enfermedad metastásica podrían tratarse con intención curativa mediante estrategias de tratamiento local y sistémico. De hecho, se ha logrado una supervivencia a largo plazo en algunos pacientes que se sometieron a cirugía por lesiones metastásica a distancia. (40)

El cáncer de mama oligometastásico (CMO), algunos autores recomiendan el manejo multidisciplinario con intención curativa, no hay evidencia que demuestre que esta estrategia es beneficiosa en ausencia de un ensayo aleatorizado. Se desconoce la incidencia, no existe un consenso sobre la definición de CMO, los sitios metastásico y las técnicas de imagen necesarias para el diagnóstico. (26)

La mediana de supervivencia del CMM es de alrededor de dos a tres años (26, 27), pero se han observado sobrevivientes a largo plazo a través de estudios de seguimiento longitudinal a largo plazo poco comunes (28). En un análisis retrospectivo de 1581 pacientes tratadas por cáncer de mama metastásico, el 3.1% estaba en remisión completa a 5 años del diagnóstico y el 1-2% estaba en remisión completa a los 10 años. (29)

En otro análisis retrospectivo de 1045 pacientes, 75 pacientes estaban en remisión completa después de una primera línea de tratamiento sistémico, 28 estaban vivas con una mediana de seguimiento de 72 meses, de estos 18 no tenían evidencia de recaída. Una pequeña proporción estaba viva después de 15 años (30). Algunos de estos pacientes tenían un número limitado de metástasis definidas como CMO.

A la fecha, las únicas definiciones propuestas de CMO han sido proporcionadas por ESTRO-ASTRO y ESO-ESMO (31). Estas definiciones incluyen un corte máximo de cinco metástasis y un número no limitado de órganos involucrados. Aunque ambas definiciones incluyen la noción de un número máximo de metástasis, ESTRO-ASTRO especificó además que, en la práctica clínica, la viabilidad de administrar de manera segura RT con intención curativa [radioterapia dirigida por metástasis] determina el número máximo de lesiones y sitios que pueden ser tratados con radioterapia. (32)

La elección de cinco metástasis como umbral parece relevante cuando se consideran estudios que describen la distribución de pacientes según el número de metástasis presentes. Sin embargo, ESTRO-ASTRO y ESO-ESMO (31). Introducen en la definición de CMO la viabilidad del tratamiento focal de sitios metastásico. Esto lleva a una cierta subjetividad ya que la factibilidad depende de las capacidades técnicas de cada equipo. (32)

## **Calidad de Vida**

El tratamiento del cáncer de mama también puede tener una repercusión negativa sobre la calidad de vida de la paciente, se asocia con miedo al desarrollo futuro de la enfermedad en las hijas, la pérdida del trabajo y la reducción del deseo sexual (40). La calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico mostró que dieron mayor importancia a los tratamientos que prolongaron la supervivencia libre de enfermedad que a los tratamientos que prolongaron la supervivencia. Aunque la mayoría de las supervivientes de cáncer de mama consideran su calidad de vida como positiva, a menudo se quejan de problemas de adaptación y psicosociales en lugar de déficits físicos. (41)

En los estudios prospectivos E2108 y POSYTIVE no se encontró que la cirugía mejore significativamente la calidad de vida según lo medido por ECOG y EORTC. (36, 38)

El progreso reciente en las terapias sistémicas y el manejo local ha contribuido a la supervivencia prolongada de los pacientes con CMM ( 3). Si bien la terapia curativa puede ser posible para algunos pacientes con CMM, aún no se han definido las características específicas de qué pacientes y cómo se puede aplicar el tratamiento, lo que complica la interpretación porque las terapias sistémicas habrán progresado para cuando se publiquen los resultados. Es de vital importancia un enfoque que ayude a la identificación de candidatos adecuados para un tratamiento quirúrgicos (42, 43). Esto permitirá el desarrollo de estrategias de tratamiento para pacientes con CMM con el objetivo de mejorar su SG.

## Planteamiento del Problema

El cáncer de mama ha superado al cáncer de pulmón como el más comúnmente diagnosticado en todo el mundo. Los 2,3 millones de casos nuevos estimados indican que uno de cada 8 casos diagnosticados en 2020 fue por cáncer de mama. La enfermedad es la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con 685 000 muertes en 2020.

El CMM que se presenta en la 4-6% de los cánceres de mama en el momento del diagnóstico, es una enfermedad ampliamente heterogénea ya que cuenta con enfermedad de ganglionar cervical, contralateral, metástasis a nivel pulmonar, hepático, SNC y óseo, de baja o alta carga tumoral e incluye a 4 fenotipos, por lo que su pronóstico y tratamiento debe estar ser individualizado, en cada caso en particular y no generalizar a un tratamiento sistémico paliativo.

Con los avances en el tratamiento sistémico, el aumento de respuesta clínica a tratamiento sistémico, el uso del PET en el diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento, ha mejorado de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad en algún grupo selecto de paciente. En lo cuales cabe la duda si existe algún beneficio de la cirugía.

Existen varios estudios retrospectivos en los cuales se ha mostrado la existencia de una mejor supervivencia libre de la enfermedad, estos no se ha podido demostrar en estudios aleatorizados, una de las principales sesgos en los estudio se debe al sesgo de selección. Es por lo que cual se busca eliminar este sesgo de selección, realizando una grupo seleccionado en cáncer de mama metastásico de novó, con oligometastasis, que presente respuesta de la enfermedad sistémica al tratamiento paliativo, sin respuesta completa en el tumor primario, se plantea en si existe beneficio de la cirugía en este grupo seleccionado.

## **Pregunta de Investigación.**

¿Existe algún Beneficio de la cirugía en pacientes con cáncer de mama oligometástasico de novó, que recibieron quimioterapia paliativa, con respuesta sistémica y que no obtuvieron respuesta completa a nivel locorregional, que fueron llevados a cirugía?

## **Justificación**

Las pacientes con cáncer de mama metastásica en la actualidad viven más tiempo, la cirugía de mama no es el tratamiento estándar para la enfermedad metastásica; sin embargo, varios estudios retrospectivos han indicado que la cirugía de mama podría aumentar la supervivencia de las pacientes.

La cirugía para extraer el tumor primario se asocia con una mayor supervivencia en otros tipos de cáncer metastásico. Estudios retrospectivos han sugerido un beneficio de supervivencia para pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico locorregional del tumor de mama primario. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales el tratamiento del tumor primario en la enfermedad metastásica puede ser beneficioso. La reducción de la carga tumoral que puede resultar en una mejor respuesta inmunológica, el agotamiento de las células madre cancerosas y sus funciones promotoras de tumores y la interrupción de la autosiembra del tumor primario.

Requerimos evidencia de si existe un beneficio de la cirugía en el periodo libre de progresión o en la sobrevida global, en paciente con cáncer metastásico con factores de riesgo de buen pronóstico, que nos marque la pauta para seguir ofreciendo este tratamiento quirúrgico.

## **Objetivos**

### **Objetivos Específicos**

Valorar si existe beneficio en sobrevida libre de progresión después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama oligometástasico de novó, que recibieron quimioterapia paliativa, con respuesta sistémica y que no obtuvieron respuesta completa a nivel locorregional, que fueron llevados a cirugía en el INCan en el periodo de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.

### **Objetivos Secundarios**

- Valorar si existe beneficio en sobrevida general después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama oligometástasico de novó, que recibieron quimioterapia paliativa, con respuesta sistémica y que no obtuvieron respuesta completa a nivel locorregional, que fueron llevados a cirugía en el INCan en el periodo de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.
- Identificar variables que se encuentren asociadas con predicción de mejor respuesta al tratamiento sistémico y quirúrgico.
- Determinar si existe una diferencia significativa en la SLP y SG en comparación con los grupos EC IIIC y los EC IV que no fueron sometidos a cirugía.

## **Material y Método**

### **Tipo de Estudio**

Estudio observacional, analítico, longitudinal. Estudio de cohorte retrospectivo.

### **Tamaño de la Muestra**

Debido a ser un grupo muy seleccionado, obtendremos una muestra por conveniencia del total de las pacientes sometidas a cirugía posterior a una respuesta radiológica sistémica a la quimioterapia paliativa en el periodo de estudio.

### **Recursos de Información**

Revisión de expedientes electrónicos en la plataforma de INCANET del Instituto Nacional de Cancerología del servicio de Tumores Mamaros en el periodo comprendido de 2015-2020

### **Tiempo del Estudio**

Periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 31 diciembre del 2021

### **Criterios de Inclusión**

- Cáncer de mama metastásico de novo
- Confirmación histológica de cáncer
- Presentar Inmunofenotipo
- Oligometastático (< 5 metástasis)
- Tratamiento sistémico paliativo
- Respuesta radiológica completa a nivel sistémico (metastático)
- Sin respuesta radiológica completa del primario (locorregional)
- Paciente sometidas a cirugía del primario posterior del tratamiento sistémico paliativo
- Expediente electrónico completo en el INCANET
- Inmunofenotipo Luminal con enfermedad Ósea, Ganglionar no regional o piel.
- Inmunofenotipo HER2 o Triple Negativo con enfermedad Hepática, Pulmonar, Ganglionar no regional o piel

## **Criterios de Exclusión**

- Enfermedad en SNC de novó
- No contar con estudio de imagen
- Pacientes tratadas con cirugía primaria

## **Variables**

- Edad
- Estado menopáusico
- Tamaño tumoral
- Enfermedad ganglionar regional
- Etapa clínica
- Fecha de diagnóstico
- Histología
- Grado histológico
- Inmunofenotipo
- Numero de metástasis
- Sitio de metástasis
- Tipo de tratamiento sistémico paliativo
- Fecha de inicio del tratamiento sistémico
- Respuesta radiológica del primario
- Respuesta metabólica del primario
- Respuesta radiológica de la metástasis
- Respuesta metabólica de la metástasis
- Cirugía realizada
- Fecha de la cirugía
- Complicaciones quirúrgicas
- Linfedema
- Tipo de respuesta patológica
- Numero de ganglios linfáticos obtenidos
- Ganglios linfáticos positivos
- Conglomerados ganglionares
- Márgenes patológicos
- Tratamiento con radioterapia
- Tratamiento sistémico posterior a la cirugía
- Progresión de la enfermedad
- Fecha de la progresión
- Sitio de progresión
- Estado vital
- Fecha de muerte o última cita

## **Metodología**

Se identificaron 60 pacientes con Cáncer de Mama Oligometástasico de Novo (< de 4 metástasis al momento de su diagnóstico), todas las pacientes contaban con diagnóstico con estudio histopatológico, tomando como fecha de diagnóstico el reporte del mismo, se incluyeron pacientes con inmunofenotipo Luminal A o B con enfermedad Ósea, Ganglionar no regional o piel. Los inmunofenotipo HER2 puro o Triple Negativo que presentaran enfermedad Hepática, Pulmonar, Ganglionar no regional o piel. Los cuales fueron llevados a cirugía en el periodo de 01 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020, todo registrado en el expediente electrónico de las pacientes (INCAnet).

Todas las pacientes fueron sesionadas en la junta multidisciplinaria llamada unidad funcional del servicio de Tumores Mamarios, todas fueron etapificadas como EC IV según TNM del AJCC 8° edición (Anexo 1), fueron enviadas a Oncología Medica a recibir tratamiento sistémico a elección del médico tratante, aquellas con respuesta Radiologica o metabolica de la enfermedad sistémica por TAC, RMI, USG o PET-CT, pero no del primario fueron sesionadas nuevamente en la unidad funcional, donde se decidió proponer cirugía para control local a las pacientes de las cuales 23 fueron candidas a este tratamiento.

Con las variables ya comentadas (Anexo 2) se integró una base de datos los cuales fueron analizados retrospectivamente. se definió la sobrevida global (SG) como el tiempo en meses, transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la presentación del evento muerte y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo en meses, transcurrido desde el inicio del diagnóstico y el desarrollo del evento recaída.

## **Análisis Estadísticos**

Se realizó un análisis descriptivo y una descripción de las variables. Hacer un análisis univariado y multivariado en función del tiempo y una regresión de riesgos proporcionales de Cox. De igual manera, se evaluará periodo libre de progresión y supervivencia general analizando en gráficas de Kaplan y Meier.

## Resultados

### Características clínico-patológicas

El media de edad de la muestra fue de 51.4 años (20 a 87 años); a cuanto estado hormonal 48% (29) eran premenopausica y 52% (31) postmenopausicas. El cuanto a la clasificación TNM, las paciente con T4 ocuparon 43% (26), seguido de T3 en el 28% (17), T1 y T2 abarcaron el 28%(17). En lo respectivo a la N el 60% (36) de las paciente tenían enfermedad N3, seguido de enfermedad N2 con el 18%(11), N1 con el 17% (10) y el 5%(3) no presentaba enfermedad ganglionar clínica. La histología más frecuente fue la Ductal Infiltrante en 78% (43), seguida del Carcinoma Lobulillar en 10% (6), Mixto 7% (4) y finalmente otras histologías en el 5% (3). En cuanto al grado histológico el 42% (25) corresponde a alto grado, 37% (32) grado intermedio, el 17% (10) a bajo grado, en 3 pacientes el grado no fue valorable. La mediana de Ki67 fue de 30% (5-90%), en referente al inmunofenotipo el más frecuente corresponde Luminal B con el 32% (19), continua el triple negativos 28% (17), el HER2 18% (11) y finalmente el Luminal A con el 22% (13).

### Sitios y números de metástasis

El sitio de metástasis única más frecuente fue en los Ganglios linfáticos cervicales en el 23% (14), seguido de estructuras óseas 22% (13), Ganglios mediastinales 13% (8), hígado 7% (4) y pulmón ambos en el 7% (4) y finalmente axila contralateral 5% (3). Veinte por ciento (12) tuvieron metástasis en 2 sitios y 3% (2) tuvieron metástasis en 3 sitios, en cuanto al número de metástasis 65% (39) tuvieron una metástasis, 25% (15) en 2 metástasis y 10% (6) en 3 metástasis.

### Tipo de tratamiento sistémico

El 45% (27) recibieron solo QT, el 32% (19) recibieron QT mas Trastuzumab, el 17% (10) recibieron solo terapia endocrina, el 5% (3) recibieron QT mas terapia endocrina y el 2% (1) Terapia endocrina más bifosfonatos.

### Respuesta Radiologica y Metabolica en los Sitios de Metástasis

El 37% (22) tuvo respuesta patológica completa, el 28% (17) presento respuesta parcial, el 18% (11) tuvieron enfermedad estable y el 15% (9) presentaron progresión de la enfermedad. De todas las pacientes de la muestra a 39 se realizó PET-CT, de estas el 72% (28) tuvieron respuesta metabolica completa, el 18% (7) tuvieron respuesta parcial, el 8% (3) tuvo progresión y el 3% (1) tuvo enfermedad estable.

### Características Quirúrgicas

De la muestra, 23 fueron llevadas a cirugía. De estas 78% (18) se realizó MRM, en 9% (2) se realizó MT mas GC, en 9% (2) se realizó mastectomía de limpieza y en 4% (1) solamente se realizó DRA. En cuanto a complicaciones, 17% (4) de las pacientes operadas presentaron complicaciones, en ninguna se reportó linfedema. La mediana de ganglios resecaados fue de 15 (0-35). Todas las pacientes quedaron R0.

### Respuesta Patológica en el Sitio Primario y Ganglionar

El 78% (18) de las pacientes que fueron llevadas a cirugía no presentaron respuesta patológica completa, el 22% (5) presentaron respuesta patológica en el primario. En cuanto a la enfermedad ganglionar 48% (11) no tenían enfermedad ganglionar residual, con enfermedad residual ganglionar el 17% (4) tenían un ganglio, dos ganglios en el 9% (2), 3 ganglios 4% (1); el 22% restantes (5) presentaron más de 3 ganglios con enfermedad residual.

### Pacientes Llevadas a Radioterapia

El 63% (38) recibieron radioterapia y 33% (20) no recibieron; 3 (2) recibieron radioterapia previo a la cirugía.

### Tratamiento Sistémico Posterior a la Cirugía

El 17% (4) continuaron con hormonoterapia, 17% (4) recibieron QT, 17% (4) recibieron QT mas Trastuzumab, 17% (4) recibieron QT mas Pertuzumab mas Trastuzumab, 13% (3) recibieron QT mas terapia endocrina, 9% (2) no recibieron tratamiento adyuvante, 4% (1) recibieron Terapia anti-HER2 más terapia endocrina y 4% (1) recibieron terapia endocrina con doble bloqueo.

### Desenlaces de Supervivencia

La supervivencia global a 5 años es del 51%, la SLP 41%. Ocurrieron 31 muertes; 4 en el grupo llevado a cirugía y 27 en las pacientes no llevadas a cirugía. Las medianas de supervivencias de las pacientes no llevadas a tratamiento quirúrgicos fueron de 34 meses (IC 95%, 27-41). El grupo llevado a cirugía no alcanzó una mediana de supervivencia; sin embargo, la media fue de 80 meses (IC 95% 66-94). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las supervivencias de ambos grupos ( $p < 0.001$ ). (Ver Figura 1)

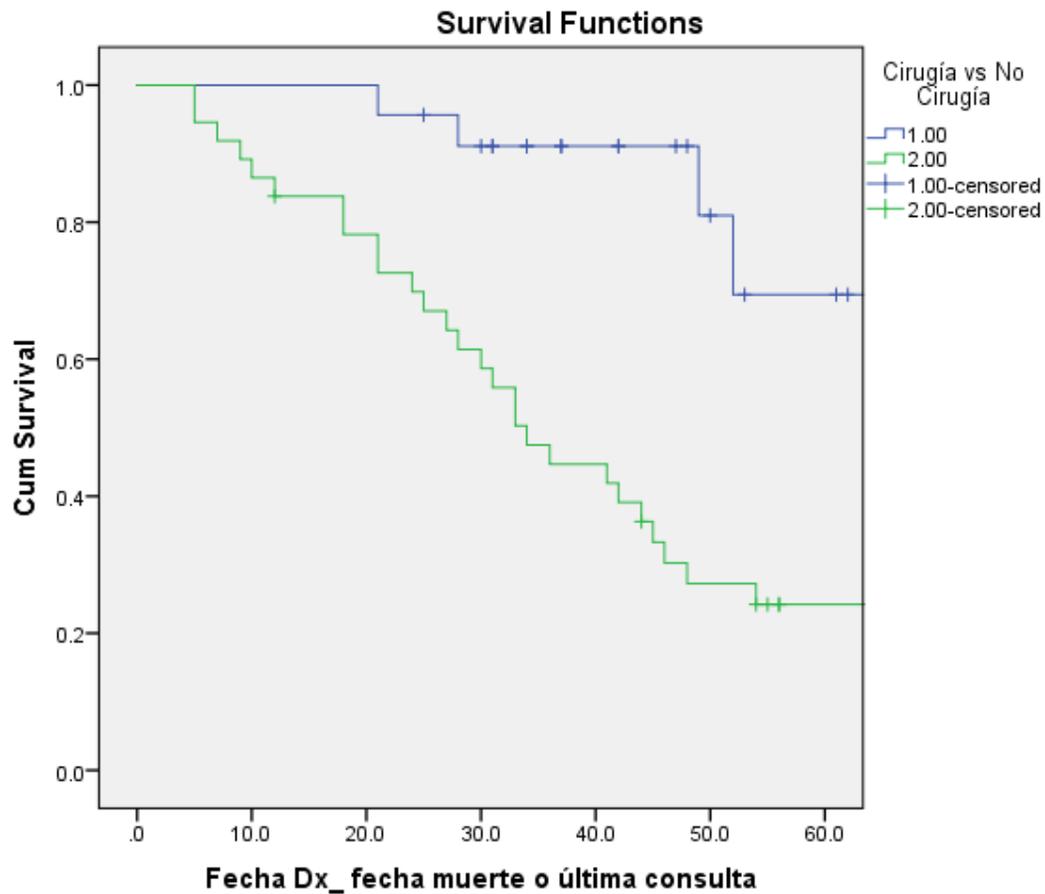


Fig. 1 Sobrevida General en función de las pacientes llevadas a cirugía (azul) y no llevado a cirugía (verdes).

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.007	1	.000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	13.253	1	.000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Cirugía vs No Cirugía.

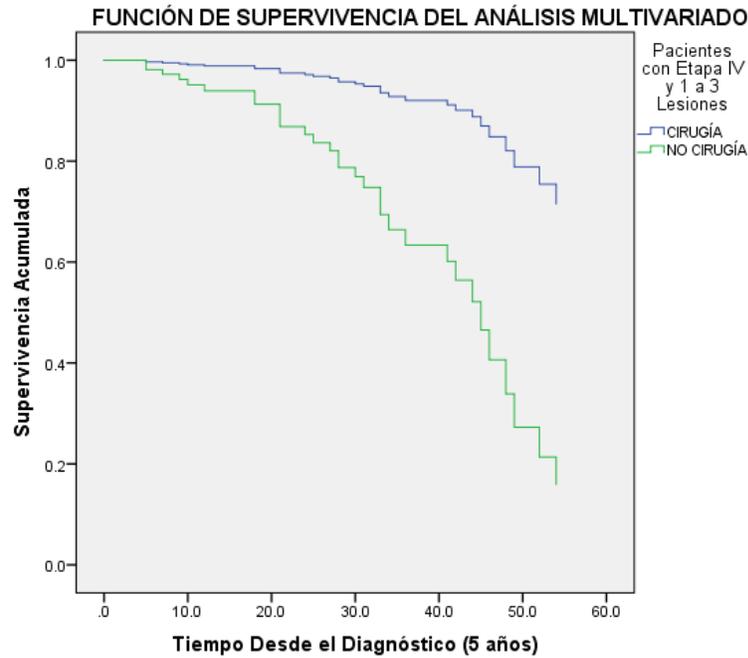
**Means and Medians for Survival Time**

Cirugía vs No Cirugía	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1.00	79.795	7.113	65.853	93.736	.	.	.	.
2.00	39.421	3.923	31.733	47.110	34.000	3.725	26.700	41.300
Overall	56.801	4.722	47.547	66.055	48.000	4.428	39.321	56.679

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

## Análisis multivariado

En el análisis multivariado 5 fueron las variables asociadas a mejor desenlace las pacientes con oligometastasis 1 a 3 lesiones, que recibieron tratamiento sistémico y fueron llevadas a cirugía. Fig. 2



Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a</sup>

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
162.247	67.389	15	.000	62.292	15	.000	62.292	15	.000

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Cirugia vs no Cirugia	-3.234	.946	11.696	1	.001	.039	.008	.251
Sito de Mets			14.284	7	.046			
Sito de Mets(1)	-.601	1.133	.281	1	.596	.548	.060	5.049
Sito de Mets(2)	1.388	1.315	1.113	1	.291	4.006	.304	52.748
Sito de Mets(3)	1.321	1.416	.870	1	.351	3.747	.233	60.170
Sito de Mets(4)	-.745	1.472	.256	1	.613	.475	.026	6.505
Sito de Mets(5)	-.044	1.259	.001	1	.972	.957	.081	11.287
Sito de Mets(6)	-.995	1.364	.532	1	.466	.370	.025	5.360
Sito de Mets(7)	-.962	1.223	.619	1	.431	.362	.035	4.198
Imunofenotipo			8.295	3	.042			
Imunofenotipo(1)	-1.787	.912	3.840	1	.050	.168	.028	1.000
Imunofenotipo(2)	-.349	.729	.229	1	.632	.705	.189	2.943
Imunofenotipo(3)	-2.256	.836	7.276	1	.007	.105	.020	.540
Estado Menopausico	-1.717	.565	9.225	1	.002	.180	.059	.544
RT			7.340	2	.025			
RT(1)	-3.695	1.754	4.438	1	.035	.023	.001	.773
RT(2)	-4.036	1.520	7.051	1	.008	.018	.001	.348
Progresion	-1.201	.845	2.022	1	.155	.301	.067	1.575

## **Discusión**

Si consideramos que el CMM está representado por un espectro amplio de inmunofenotipo y variables pronóstica, donde este grupo de CMM con un “buen pronóstico”, se encuentra entre el cáncer de mama localmente-avanzado y polimetastásico o CMM con mala respuesta, la idea de implementar una estrategia curativa para la remisión completa que incluya tratamientos tanto sistémicos y local con la cirugía.

El CMM con “buena pronóstico” es una entidad heterogénea, debido a la variedad de órganos involucrados y la diversidad de los inmunofenotipo de los tumores. Puede ser necesario evaluar tales tratamientos de intención de curar para cada uno de estos subgrupos.

A pesar de presentar respuesta metabólica o por imagen, el 72% persistieron con enfermedad en el sitio primario en el reporte de histopatológica. El 78% de las paciente tenían 3 GL o menos afectados en el valoración de respuesta patológica.

La SG en etapa clínicas con enfermedad a distancia (EC IV) es de 29% según la American Cancer Society, en comparación con el 48% presentado en las pacientes con cáncer de mama oligometastásico de novó que fueron llevadas a cirugía, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Debilidad al ser un estudio retrospectivo, el bajo número de casos, sesgo de selección

## **Conclusiones**

Al ser el cáncer de mama una enfermedad heterogénea, el CMM continua siendo por lo cual sería difícil esperar que todas las pacientes con enfermedad a distancia cuentan con el mismo pronóstico. A pesar de que el tratamiento estándar es el tratamiento sistémico en nuestra institución se individualiza cada caso y existe evidencia a favor de tratamiento local con cirugía en el primario con el fin de alargar la sobrevida.

En nuestros resultados observados que un grupo bien seleccionado de pacientes con factores de buen pronóstico; Cáncer oligometastásico de novó, con respuesta sistémica al tratamiento sistémico y que fueron llevadas a cirugía presentan una mayor sobrevida general, principalmente con 3 o menos metástasis, por lo que se debe considerar la realización de estudios aleatorizados para evitar el sobrediagnóstico y brindar la oportunidad a un sin número de pacientes de recibir un tratamiento con fines curativos.

## Referencias Bibliográficas

1. GLOBOCAN 2020: Nuevos datos globales de cáncer. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
2. Organización Mundial de la Salud Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. El Observatorio Mundial del Cáncer. Estadísticas de 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, et al. Tendencias de quince años en la supervivencia del cáncer de mama metastásico en Grecia. *Cáncer de mama Res Treat* 2010; 119:621.
4. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Tendencias temporales de la supervivencia general entre pacientes con cáncer de mama metastásico en la cohorte ESME de la vida real. *Eur J Cáncer* 2018 ; 96:17.
5. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Revisiones sistemáticas de quimioterapia y terapia endocrina en cáncer de mama metastásico. *tratamiento del cáncer Rev* 2000; 26:151.
6. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. Directrices internacionales para el manejo del cáncer de mama metastásico: ¿se puede curar el cáncer de mama metastásico? *Instituto Nacional del Cáncer J* 2010; 102:456.
7. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. Terapia local temprana para el sitio primario en cáncer de mama en estadio IV de novo: resultados de un ensayo clínico aleatorizado (EA2108). *J Clin Oncol* 2022; 40:978.
8. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, et al. Tratamiento locorregional en pacientes con cáncer de mama metastásico: ¿hay beneficio en la supervivencia? *Cáncer de mama Res Treat* 2010; 119:537.
9. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Tasas de seguridad y supervivencia asociadas con la radioterapia estereotáctica ablativa para pacientes con cáncer oligometastásico: revisión sistemática y metanálisis. *JAMA Oncol* 2021; 7:92.
10. Fietz T, Tesch H, Rauh J, et al. Terapia sistémica paliativa y supervivencia global de 1.395 pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados del estudio de cohorte prospectivo alemán TMK. *Mama* 2017; 34:122.

11. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Tratamiento locorregional versus ningún tratamiento del tumor primario en el cáncer de mama metastásico: un ensayo controlado aleatorio abierto. *Lancet Oncol* 2015; 16:1380.
12. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Ensayo aleatorizado que compara la resección de un tumor primario con ninguna cirugía en el cáncer de mama en estadio IV en la presentación: Protocolo MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:3141.
13. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U, Dixon JM. ¿Tiene la cirugía local un papel en el tratamiento del cáncer de mama en estadio IV? *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:17.
14. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. La escisión completa del tumor de mama primario mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama metastásico en el momento del diagnóstico. *J Clin Oncol* 2006; 24:2743.
15. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Asociación de la cirugía con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de mama en EC IV. *Ann Surg* 2008; 247:732.
16. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. Análisis de pares emparejados de cáncer de mama en estadio IV con o sin resección del sitio primario de la mama. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3384.
17. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, et al. La resección quirúrgica del tumor primario se asocia con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico a distancia en el momento del diagnóstico. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1146.
18. Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Beneficio incierto de la cirugía en pacientes con metástasis pulmonares de carcinoma de mama. *Cáncer* 2004; 100:28.
19. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Metástasis hepáticas mamarias: incidencia, diagnóstico y resultado. *JR Soc Med* 1991; 84:714.
20. Teshome M. Role of operative management in stage IV breast cancer. *Surg Clin North Am* 2018; 98 : pp. 859-868.
21. PA Greenberg, GN Hortobagyi, TL Smith, LD Ziegler, DK Frye, AU Buzdar. Seguimiento a largo plazo de pacientes con remisión completa después de la quimioterapia combinada para el cáncer de mama metastásico *J Clin Oncol*, 14 (1996). 2197–2205, 10.1200 / JCO.1996.14.8.2197
22. E. Tomiak, M. Piccart, F. Mignolet, T. Sahmoud, R. Paridaens, M. Nooy, et al. Caracterización de respondedores completos a la quimioterapia combinada para el cáncer de mama avanzado: un estudio retrospectivo del grupo de mama de la EORTC *Eur J Cáncer*, 32 (1996), págs. 1876 - 1887, 10.1016/0959-8049(96)00189-X
23. G. von Minckwitz, M. Untch, J.-U. Blohmer, S.D. Costa, H. Eidtmann, P.A. Fasching, et al. Definición e impacto de la respuesta patológica completa en el pronóstico después de la quimioterapia neoadyuvante en varios subtipos de cáncer de mama intrínseco. *J Clin Oncol*, 30 (2012). 1796–1804, 10.1200/jco.2011.38.8595
24. P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch, K. Mehta, J.P. Costantino, N. Wolmark, et al. Respuesta patológica completa y beneficio clínico a largo plazo en cáncer de mama: el análisis combinado de CTNeoB C. *Lancet* , 384 ( 2014 ) , págs. 164 - 172 , 10.1016/S0140-6736(13)62422-8

25. J. O'Shaughnessy. Ampliación de la supervivencia con quimioterapia en el cáncer de mama metastásico. *Oncol*, 10 (2005), págs. 20-29, 10.1634 / theoncologist.10-90003-20 sumpl 3
26. F. Cardoso, D. Spence, S. Mertz, D. Corneliussen-James, K. Sabelko, J. Gralow, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015) *Breast*, 39 (2018), pp. 131-138, 10.1016/j.breast.2018.03.002
27. M. Sundquist, L. Brudin, G. Tejler. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast*, 31 (2017), pp. 46-50, 10.1016/j.breast.2016.10.005
28. G.N. Hortobagyi. Can we cure limited metastatic breast cancer nd. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.3.620>
29. P.A. Greenberg, G.N. Hortobagyi, T.L. Smith, L.D. Ziegler, D.K. Frye, A.U. Buzdar Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 14 (1996), pp. 2197-2205, 10.1200/JCO.1996.14.8.2197
30. E. Tomiak, M. Piccart, F. Mignolet, T. Sahmoud, R. Paridaens, M. Nooy, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: a retrospective EORTC breast group Study. *Eur J Canc*, 32 (1996), pp. 1876-1887, 10.1016/0959-8049(96)00189X
31. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510449>, Accessed 9th Jan 2021
32. Y. Lievens, M. Guckenberger, D. Gomez, M. Hoyer, P. Iyengar, I. Kindts, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document *Radiother Oncol*, 148 (2020), pp. 157-166, 10.1016/j.radonc.2020.04.003
33. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Tratamiento locorregional vs ningún tratamiento del tumor primario en el cáncer de mama metastásico: un ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta. *Lancet Oncol* (2015) 16 (13): 1380–8. doi: 10.1016/S1470-2045
34. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Ensayo aleatorizado que compara la resección locorregional de un tumor primario con ninguna cirugía en el cáncer de mama en estadio IV en la presentación (Protocolo MF07-01): un estudio de la Federación Turca de Sociedades Nacionales de Enfermedades de la Mama. *Mama J* (2009) 15 (4):399–403. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00744
35. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoğlu M, Igci A, et al. Ensayo aleatorizado que compara la resección de un tumor primario con ninguna cirugía en el cáncer de mama en estadio IV en la presentación: Protocolo MF07-01. *Ann Surg Oncol* (2018) 25 (11):3141–9. doi: 10.1245/s10434-018-6494-6
36. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impacto de la cirugía mamaria en el cáncer de mama metastásico primario: resultados del ensayo prospectivo aleatorizado de fase III ABCSG-28 POSYITIVE. *Ann Surg* (2019) 269 (6):1163–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002771

37. Bjelic-Radusic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Cirugía primaria versus ninguna cirugía en el cáncer de mama metastásico sincrónico: resultados de calidad de vida informados por el paciente de los pacientes aleatorizados prospectivos Ensayo multicéntrico ABCSG-28 Positivo. *BMC Cáncer* (2020) 20 (1): 392. doi: 10.1186/s12885-020-06894-2
38. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Terapia local temprana para el sitio primario en el cáncer de mama en estadio IV de novo: resultados de un ensayo clínico aleatorizado (Ea2108). *J Clin Oncol* (2022) 40 (9):978–87. doi: 10.1200/JCO.21.02006
39. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Supervivencia libre de enfermedad después de la resección de metástasis pulmonares en pacientes con cáncer de mama. *Eur J Surg Oncol* (2003) 29 (6):532–5. doi: 10.1016/S0748-7983(03)00074
40. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Tratamiento de modalidad combinada para las recurrencias aisladas del carcinoma de mama: Actualización sobre 30 años de experiencia en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas y Evaluación de Factores Pronósticos. *Cáncer* (2005) 104 (6): 1158–71. doi: 10.1002/cncr.21305
41. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Tendencias temporales de la supervivencia general entre pacientes con cáncer de mama metastásico en la cohorte ESME de la vida real. *Eur J Cáncer* (2018) 96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015
42. Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. La detección personalizada de ADN tumoral circulante es anterior a la recurrencia metastásica del cáncer de mama. *Clin Cáncer Res* (2019) 25 (14): 4255–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3663
43. Pantel K, Alix-Panabières C. Biopsia líquida y enfermedad residual mínima: últimos avances e implicaciones para la curación. *Nat Rev Clin Oncol* (2019) 16 (7):409–24. doi: 10.1038/s41571-019-018

## Anexos

### ▼ Definición del tumor primario (T) – clínica y patológica.

• Categoría T	• Criterios de T
• TX	El tumor primario no puede ser evaluado
• T0	No hay evidencia de tumor primario
• Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
• Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo observada
• T1	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
• T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
• T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
• T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Presencia de T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio (ver reglas de clasificación)

\* Nota: El carcinoma lobular *in situ* (CLIS) es una entidad benigna y ha sido eliminado de la clasificación TNM de la AJCC, 8ª edición.

#### Anexo 1. Definición del tumor primario de mama

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Codificación/ medición
Expediente	Cuantitativa	Numero de expediente asignado. Sin ceros	INCANET	Numero expediente sin los ceros iniciales
Nombre	Cualitativa	Nombre completo de paciente	INCANET	Nombre completo
Edad	Cuantitativa	Edad de la paciente al momento del diagnostico	INCANET	Edad
Estado de función ovárica	Cualitativa	premenopáusica: paciente con menos de 12 meses de su FUM	Nota 1er vez UF TM, INCANET	1- Premenopáusica
		postmenopáusica: Paciente con mas de 12 meses de su FUM		2- Postmenopáusica
cT	Cualitativa ordinal	Definición TNM según NCCN ( <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/</a> )	Revisión Nota de 1era vez de la UF TM	0- T0
		Tx- Tumor primario no valorable		1-Tis(CDIS)
		T0- No evidencia de tumor primario		2-T1
		Tis (DCIS)- Carcinoma ductal in situ		3- T2
		T1- Tumor <20mm en su diámetro mayor (T1mic, T1a, T1b, T1c)		4- T3
		T2- Tumor >20mm <=50mm en su diámetro mayor		
		T3- Tumor >50mm en su diámetro mayor		5-T4
cN	Cualitativa ordinal	Definición clínica de ganglios linfáticos regionales	Revisión Nota de 1era vez de la UF TM, INCANET	
		Nx- Ganglios no valorables		1- N0
		N0- No hay metástasis ganglionares		2- N1
		N1- Metástasis móvil ipsilateral a niveles 1 y 2 axilares		3- N2
		N2- Metástasis ipsilaterales axilares nivel 1 y 2, clinicamente fijas o conglomerados/ metástasis a los nódulos mamarios internos ipsilaterales en ausencia de enfermedad ganglionar evidente		4- N3
		N3- Metástasis infraclavicular ipsilateral (nivel 3 axilar) con o sin compromiso en nivel 1 y 2/ metástasis a ganglios mamarios internos ipsilaterales con compromiso axilar a nivel 1 y 2/ metástasis supraclavicular		5- Nx
Etapa Clínica	Cualitativa ordinal	EC IA, EC IB	Revisión de reporte de patología, INCANET	1- EC I
		EC IIA, EC IIB		2- EC II
		EC IIIA, EC IIIB, EC IIIC		3- EC III

		EC IV		4- EC IV
		CDIS		5- EC 0
<b>Fecha dx del primario</b>			Revisión Nota de Patología en la sección de estudios de extensión, INCANET	Fecha del diagnóstico dd/mm/aaaa
<b>Histología</b>	Cualitativa nominal	Diagnóstico histopatológico INCAN	Revisión de reporte de patología de cirugía	
		CDI-Carcinoma ductal infiltrante		1-CDI
		CLI- Carcinoma lobulillar infiltrante		2-CLI
		Mixto		3-Mixto
		Otro		4-Otro
<b>Grado tumoral</b>	Cualitativa ordinal	Grado tumoral segun SBR	Revisión de reporte de patología, INCANET	
		Grado 1: SBR 3-5		1-G1
		Grado 2: SBR 6 o 7		2-G2
		Grado 3: SBR 8 o 9		3-G3
		No valorable		4-No valorable
<b>RE HSCORE</b>	Cuantitativa	Receptores de estrógenos en H-Score	Reporte de patología, INCANET	# H-Score
<b>RP HSCORE</b>	Cuantitativa	Receptores de progesterona en H-Score	Reporte de patología, INCANET	# H-Score
<b>Her2</b>	Cuantitativa ordinal	HER2NEU expresado	Reporte de patología, INCANET	1-Negativo
				2-Positivo
				3-Indeterminado
<b>Ki67</b>	Cuantitativa	Porcentaje de Ki67 expresado	Reporte de patología, INCANET	%
<b>Inmunofenotipo</b>		Subtipo de acuerdo con el Consenso de Colima 2021	Reporte definitivo de patología tras cirugía del primario, INCANET	
		Luminal A: RE+ , RP >20%, KI67 <20% y HER2 -		1- Luminal A
		LUMINAL B: HER2 - , RE+, RP <20 % , KI 67 >20 %		
		LUMINAL B: HER2+, RE+, RP Y KI67 CUALQUIER VALOR		2- Luminal B
		HER2: HER2 + , RE - , RP -		3- Her2
TRIPLE NEGATIVO: RE - , RP - , HER2 -	4- Triple negativo			
<b>Sitios de metástasis</b>	Cualitativa ordinal	Sitios de Metástasis (ganglionar, hepática, ósea, pulmonar)	Revisión Nota de 1era vez de la UF TM, INCANET	
				1- Oseo

		Sitios de Metástasis (ganglionar, hepática, ósea, pulmonar)		2- GL cervical
				3- Hepatico
				4- Pulmon
	Cualitativa ordina		Revisión Nota de 1era vez de la UF TM, INCANET	5- GL Mediastino
				6-Axila contralateral
				7- Piel y Pb
				8- 2 sitios
				9- 3 sitios
<b>Número de metástasis</b>		Definición de acuerdo al número de metástasis		
				1- 1 sitio de metástasis
				2- 2 Sitios diferentes de metástasis
		Oligometástasis: <5 sitios diferentes de metástasis (la afección ganglionar se considera como 1 independientemente de la localización de los ganglios afectados)	Revisión Nota de 1era vez de la UF TM, INCANET	3- 3 Sitios diferentes de metástasis
				4- 4 Sitios diferentes de metástasis
<b>Intensidad de Dosis Adecuada</b>		No administrar el Tx. en fecha estricta y Dosis calculada adecuada.		1- No
	Cualitativa	Administración de Tx. en fecha estricta y Dosis calculada adecuada.	Nota 1er vez UF TM, INCANET	2- Si
<b>Tipo de Tratamiento Sistémico</b>				1- Hormonoterapia (HT)
				2- Quimioterapia (QT)
				3- QT + 1 Anti Her-2 (Anticuerpo monoclonal)
				4- Anti Her-2 solo (Anticuerpo monoclonal)
				5- Hormonoterapia + QT
				6- QT + 2 Anti Her-2 (Anticuerpo monoclonal)
	Cualitativa	nombre de la familia de fármacos administrados como tratamiento Paliativo, Inducción o Neoadyuvante	Revisión Nota de UF TM, INCANET	7- HT + Bisfosfonato
<b>Respuesta radiológica del primario a QT</b>		Disminución de $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos		1- Respuesta parcial
		Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos	Revisión de Notas / Nota de medicina nuclear en los estudios de extensión , INCANET	2- Respuesta completa
		No respuesta parcial, Ni progresión		3- Enfermedad estable
	Cualitativa	$\geq 20\%$ incremento de la suma de los diámetros		4- Progresión de la enfermedad

<b>Respuesta radiológica de las metástasis a QT</b>	Cualitativa	Disminución de $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos	Revisión de Notas / Nota de medicina nuclear en los estudios de extensión , INCANET	1- Respuesta parcial
		Desaparición de todas las lesiones y gánglios patológicos		2- Respuesta completa
		No respuesta parcial, Ni progresion		3- Enfermedad estable
		$\geq 20\%$ incremento de la suma de los diametros		4- Progresión de la enfermedad
<b>Respuesta Metabolica del primario a QT</b>	Cualitativa	Disminución 15-25% en el 1° ciclo o de $> 25\%$ después de más ciclos	Revisión de Notas / Nota de medicina nuclear en los estudios de extensión , INCANET	1- Respuesta parcial
		Ausencia de captación 18F-FDG, indistinguible del tejido circundante		2- Respuesta completa
		Incremento $<25\%$ o disminucion 15% del SUV		3- Enfermedad estable
		aumento del SUV $\geq 25\%$		4- Progresión de la enfermedad
<b>Respuesta Metabolica de la METS a QT</b>	Cualitativa	Disminución 15-25% en el 1° ciclo o de $> 25\%$ después de más ciclos	Revisión de Notas / Nota de medicina nuclear en los estudios de extensión , INCANET	1- Respuesta parcial
		Ausencia de captación 18F-FDG, indistinguible del tejido circundante		2- Respuesta completa
		Incremento $<25\%$ o disminucion 15% del SUV		3- Enfermedad estable
		aumento del SUV $\geq 25\%$		4- Progresión de la enfermedad
<b>Cirugía realizada</b>	Cualitativa	Tipo de prodecimiento quirurgico realizado	Revisión Nota de UF TM, INCANET	1- MRM
				2- Mastectomia Total + GC
				3- CC + GC
				4- Mastectomia de Limpieza
				5- DRA
				6- CC + DRA
				7- Ninguna
<b>Fecha de la cirugía</b>			Revisión de nota postquirúrgica, INCANET	Fecha de cirugía dd/mm/aaaa
<b>Complicaciones cx</b>	Cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	1- No
				2- Sí
<b>Linfedema</b>	Cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	1- No
				2- Sí
<b>Respuesta patológica del primario</b>	Cualitativa		Notas, TM INCANET	1- Enfermedad residual
				2- Respuesta patológica completa
<b>Numero de GL</b>	Cuantitativa	Numero de Ganglio reportados en el reporte de patologia	Revisión de Notas, TM INCANET	Numerico

<b>Numero de GL positivos</b>	Cuantitativa	Numero de Ganglio con Metastasis reportados en el reporte de patologia	Revisión de Notas, TM INCANET	Numerico
<b>Márgenes del producto de la cirugía</b>	cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	1: LIBRES 2: En contacto con células tumorales
<b>Conglomerados axilares</b>	Cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	Numero de conglomerado encontrado
<b>RT posterior a Cx</b>	cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	1- No 2- Sí 3-previo a la cx
<b>RT con extensión ganglionar</b>	cualitativa		Revisión de Notas, TM INCANET	1- No 2- Sí
<b>Tx sistémico posterior a la cx</b>	Cualitativa	nombre de la familia de farmacos administrados como tratamiento ADYUVANTE (posterior a la cirugía)	Revisión Nota de UF TM, INCANET	1- Hormonoterapia (HT) 2- Quimioterapia (QT) 3- QT + 1 Anti HER2 (Anticuerpo monoclonal) 4- Anti Her-2 solo (Anticuerpo monoclonal) 5- Hormonoterapia + QT 6- QT + 2 Anti HER2 (Anticuerpo monoclonal) 7- HT + Bisfosfonato 8- HT + Anti HER2 9- HT + AGnRH 10- HT + AGnRH + Anti-HER2 11- Ninguno
<b>Progresion</b>	cualitativa	Presentaron progresion de la enfermedad	Revisión de Notas, TM INCANET	1- No 2- Sí
<b>Fecha de progresión</b>			Revisión de Notas TM, INCANET	Fecha de progresión de la enfermedad dd/mm/aaaa
<b>Sitios de progresión</b>	Cualitativa	Sitios de progresión (ganglionar, hepática, ósea, pulmonar)	Revisión Nota de UF TM, INCANET	1- Osea 2- GL cervicales 3- Hepatica 4- Pulmon 5- GL mediastino 6- GL axila contralateral

				7- Piel y Pb/Local
				8- SNC
				9- Pleura
				10- 2 sitios
				11- 3 sitios
				12- 4 sitios
				13- 5 sitios
<b>Estado vital</b>	Cualitativa	Estado vital	Revisión de Notas TM, INCANET	
		Viva		0- Viva
		Muerta		1- muerta
		Pérdida de seguimiento de la paciente		
<b>Fecha de muerte o última consulta</b>			Revisión de Notas, TM INCANET	Fecha de muerte o última consulta dd/mm/aaaa

Anexo 2. Descripción de variables.