

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**ESCUELA DE POSGRADO**



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL**

---

**Cirugía como tratamiento inicial en pacientes con Cáncer de Mama con  
estadio clínico IV en la mejora de sobrevida global. Revisión  
sistemática y Metaanálisis**

---

**Área de Investigación:**

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Flores Trujillo, Gustavo Adolfo

**Jurado evaluador**

**Presidente:** Huamán Saavedra, Jorge Juan

**Secretario:** Bardales Zuta, Victor Hugo

**Vocal:** Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Asesor:**

Caballero Alvarado, José Antonio

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo - Perú

2024

**Fecha de sustentación:** 2024/10/23

# Cirugía como tratamiento inicial en pacientes con Cáncer de Mama con estadio clínico IV en la mejora de sobrevida global. Revisión sistemática y Metaanálisis

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	6%
2	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	5%
3	<a href="https://biblat.unam.mx">biblat.unam.mx</a> Fuente de Internet	1%
4	Carlos S. Vallejos-Sologuren. "Situación del Cáncer en el Perú", Diagnóstico, 2020 Publicación	1%
5	<a href="https://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1%
6	Breast Disease, 2016. Publicación	1%
7	<a href="https://www.oncosur.org">www.oncosur.org</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="https://www.minsa.gob.pe">www.minsa.gob.pe</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas  Activo

Excluir bibliografía  Activo

Excluir coincidencias  < 1%


## **Declaración de originalidad**

Yo, Caballero Alvarado, José Antonio, docente del Programa de Estudio Medicina Humana /o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Cirugía como tratamiento inicial en pacientes con Cáncer de Mama con estadio clínico IV en la mejora de sobrevida global. Revisión sistemática y Metaanálisis", autor Flores Trujillo, Gustavo Adolfo, dejó constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 15%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 23, agosto y 2024
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, "Cirugía como tratamiento inicial en pacientes con Cáncer de Mama con estadio clínico IV en la mejora de sobrevida global. Revisión sistemática y Metaanálisis", y no se advierten indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 23 agosto 2024

Caballero Alvarado, José Antonio  
DNI: 18886226  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>  
FIRMA

  
-----  
José Antonio Caballero Alvarado  
MD, FACS  
CIRUGIA GENERAL - TRAUMA  
C.M.A. 23428 B.A.B. 17612

Flores Trujillo, Gustavo Adolfo  
DNI: 41153924  
FIRMA:



## DEDICATORIA

A mis padres Roberto y Virginia quienes siempre me han dado apoyo incondicional

A mi asesor Dr Caballero por la confianza, su amistad y por todo el aprendizaje.

A Laura por su comprensión y apoyo en esta aventura académica.

A mi hijo Alejandro por ser mi motor y motivo.

## **AGRADECIMIENTOS**

En agradecimiento a  
Dios y para todos los que  
amo e influyeron para llegar  
a cumplir esta meta.

## **RESUMEN**

Objetivo Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de tipo de intervención siguiendo la metodología Cochrane. La población de estudio fueron todos los estudios que abarquen a pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama con estadio clínico IV que comparan la cirugía primaria vs no cirugía primaria. Se identifico un total de 55 artículos en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, EBSCO, Web of Science; además los cuales fueron almacenados en la herramienta Rayyan, estos fueron identificados y examinados quedando 03 artículos tipo ensayos clínicos. Resultados: La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.02 con IC al 95% de 0.91 – 1,14; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi2: 1,68 con P:0.43, lo cual indica que no existe heterogeneidad y con I2 de 0% indicando una heterogeneidad casi nula.

Conclusiones: La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

Palabras claves: Cáncer de Mama, Estadio clínico IV, Cirugía primaria

## **ABSTRACT**

Objective To determine whether surgery as initial treatment in clinical stage IV breast cancer improves overall survival compared to other initial treatment.

Material and methods: A systematic review and meta-analysis of the type of intervention was carried out following the Cochrane methodology. The study population was studies that cover patients diagnosed with Breast Cancer with clinical stage IV that compare primary surgery vs. non-primary surgery. A total of 55 articles were identified in the following databases: Pubmed, Scopus, EBSCO, Web of Science; In addition, which were stored in the Rayyan tool, these were identified and examined, leaving 03 clinical trial type articles.

Results: The total synthesis of the data showed an RR of 1.02 with a 95% CI of 0.91 – 1.14; When evaluating heterogeneity, Chi2 was found: 1.68 with P:0.43, which indicates that there is no heterogeneity and with I2 of 0% indicating almost zero heterogeneity.

Conclusions: Surgery as initial treatment in clinical stage IV breast cancer does not improve overall survival.

Keywords: Breast Cancer, Clinical stage IV, Primary surgery

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado actualmente como una amenaza global, GLOBOCAN menciona en 2040 el cáncer se estima una tendencia a los más de 29 millones de casos así como más de 15 millones fallecidos, similar sucede en Estados Unidos en 2022, se han proyectado casi 2 millones de nuevos casos así como más de 600 mil nuevas muertes.(1) En China se ha proyectado para este año casi 5 millones de casos nuevos así como más de 3 millones de nuevas muertes.(2). Una tendencia similar se puede también observar a nivel de Latinoamérica y el caribe, se ha descrito que entre los años el 2010 y el 2017 se ha evidenciado un claro aumento de nuevos casos de pacientes oncológicos. Lo que hace al cáncer una enfermedad de todo los niveles sociales.(3)

Según lo descrito por Zafra et al en el Perú durante el periodo 2003-2016, se encontró un total de 1 299 977 muertes, siendo casi el 20% relacionado a cáncer.(4)

Actualmente se conoce que existe un promedio 150 casos x 100 000 habitantes. La mayoría de los casos se identifican en etapa avanzada y en la ciudad capital de Lima.(5) El cáncer en nuestro país es considerado como la primera causa de muerte.(6)

En relación a los tipos de cáncer, el más frecuente en Estados Unidos es el cáncer de mama y para China es el de pulmón, aunque la causa de muerte por cáncer sigue siendo en primer lugar la de pulmón en ambos países.(2) En América Latina así como zonas del caribe, los tipos más comunes de cáncer son los cánceres de mama, próstata y colorrectal. Los tipos de cáncer con mayor mortalidad en nuestra región son cáncer de pulmón, colorrectal y próstata. En relación con el género encontramos los más comunes cáncer de mama, colorrectal y cuello uterino para mujeres y cáncer de próstata, colorrectal y pulmón en varones. (7). Latinoamérica está asociada a una diversidad económica, se puede observar el fenómeno de doble carga de cáncer relacionada por la presencia de cáncer asociado a infecciones como el cáncer de cuello uterino por el virus del papiloma humano, así como los relacionados al estilo de vida como el cáncer colorrectal. (3, 8)

En nuestro país, a nivel nacional las tres patologías más frecuentes en las mujeres

son cáncer de mama, cérvix y cáncer de estómago, en los hombres cáncer de próstata, estómago y colorrectal.(6).

Como se describió anteriormente el cáncer de mama tiene una alta morbimortalidad mortalidad.(1) En los Estados Unidos, en el año 2018 se evidenció más de 250 000 nuevos casos, y un número de muertes de aproximadamente 40 000.(7) Para Latinoamérica se ha descrito alrededor de 200000 nuevos casos por año y aproximadamente más de 52 000 muertes al año. Existe diferencias entre las incidencias, pues en Argentina, Uruguay y Brasil tienen alta incidencia en comparación a países como Guatemala y Bolivia que tiene baja incidencia.(9) En la mortalidad también existen diferencias entre los países latinoamericanos encontrando una disminución en la mortalidad en los países como Chile, Argentina y Uruguay en comparación a los demás. Entre las causas asociadas al incremento de la mortalidad, se ha considerado estadios avanzados al momento del diagnóstico, dificultad para conseguir servicios de salud especializados, además de altos costos de las drogas y limitada cobertura de los seguros de salud.(7, 9) Otra de las características del cáncer de mama en Latinoamérica es que gran proporción de los casos diagnosticados son de mujeres jóvenes , además el subtipo de cáncer de mama triple negativo tiene alta prevalencia en comparación a otras regiones.(10)

En el Perú, el cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte en mujeres, solo superada por el cáncer cervicouterino(11)

En nuestra región el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, brinda atención especializada a toda la población del Noroeste del Perú, se ha evidenciado en los últimos 13 años una atención de más de 2400 casos. El 54.5% de los pacientes con cáncer de mama fueron detectados en los estadios III y IV.(12)

Alrededor de 6% de los pacientes con cáncer de mama tiene una presentación avanzada mayormente metastásica de inicio, es decir se encuentran catalogados dentro del estadio IV. Se conoce que la sobrevida global a los 5 años, en los pacientes con cáncer de mama estadio clínico IV es alrededor del 25%.(13)

Se ha observado que la cirugía del tumor primario mejora la sobrevida en estadio IV en otras enfermedades como melanoma metastásico, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal y cáncer gástrico. (14)



Se ha planteado que, con la remoción del tumor primario, existe un efecto inmunomodulador, disminuye la carga tumoral y remueve la fuente para posibles nuevas metástasis. (15-20)

Las diferentes guías hacen mención sobre iniciar tratamiento sistémico dependiendo de las características del tumor en este grupo de pacientes, La cirugía en estos pacientes se encuentra solo indicada para efectos de manejo de síntomas a título paliativo.(21)

Se han desarrollado diversos estudios evidenciando el rol de la cirugía primaria en estados avanzados como lo mencionado en el 2012 en un metaanálisis realizado por Petrelli y colaboradores que incluyó a diversos estudios observacionales heterogéneos encontrando beneficio en la sobrevida global de la cirugía primaria en pacientes con cáncer de mama estadio IV. (22)

Similares resultados en la mejora de la sobrevida global usando la cirugía primaria en estados avanzados, evidenció Harris y colaboradores en el 2013 al investigar a un promedio de 28900 pacientes en un metaanálisis de 10 estudios observacionales. (23)

En el 2016, Headon y colaboradores en su metaanálisis que incluyo a 16 estudios observacionales concluyo que existe beneficio en la sobrevida global con el uso de cirugía de manera inicial en este grupo de pacientes.(24)

Soran y colaboradores en el 2018, realizó un ensayo clínico con 274 pacientes con estadio clínico IV de cáncer de mama, en donde se comparó la cirugía asociada a terapia sistémica y otro grupo solo terapia sistémica, se evidencio mejoras en la sobrevida global en el grupo de cirugía seguido de terapia sistémica en un promedio de seguimiento de 40 meses.(25)

Por el contrario, existen estudios como el ensayo clínico realizado por Badwe y colaboradores en el 2015, con 350 pacientes randomizados en dos grupos uno quirúrgico y otro no quirúrgico, donde no se evidenció diferencia en la sobrevida global, aunque su tiempo de seguimiento fue corto en comparación a los anteriores (26)

En el 2019 Pons-Tostivint y colaboradores encontró en una investigación retrospectiva multicéntrica en Francia en 4276 mujeres, diagnosticados con cáncer de mama con metástasis, un beneficio aproximado 35% en la sobrevida global en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en especial aquellos con un

solo sitio de enfermedad metastásica. En el análisis de subgrupos se evidencio mejor sobrevida en pacientes sometidos a cirugía con receptores hormonales, y con receptores tipo HER2. (27)

Co y colaboradores, en el 2019, un estudio retrospectivo de 10 años, realizo 172 mujeres con cáncer de mama metastásico, se encontró un 10% de beneficio en la sobrevida global en los pacientes sometidos a cirugía en especial en los que tienen receptor estrogénico presente. (28)

El estudio realizado por Lin et al en el 2019, usando las bases de seguimiento y epidemiología de estados unidos , se ubicó a las pacientes con cáncer de mama metastásicos recientemente diagnosticadas, se realizó una clasificación de las metástasis usando un modelo de riesgo, encontrado que los que tuvieron metástasis única sin compromiso cerebral y hepático tuvieron mejor beneficio de cirugía primaria.(29)

Recientemente un análisis retrospectivo realizado por Lin, Marks y colaboradores usaron la base Nacional de Cáncer de Estados Unidos de 24 808 pacientes con cáncer de mama metastásico recién diagnosticados, se evidenció beneficio en la sobrevida global en el grupo sometido a resección del tumor primario. (30)

Hoy en día la terapia individualizada y nuevos tratamientos han aumentado la sobrevida en pacientes con cáncer de mama estadio avanzados como el IV. En nuestra realidad peruana encontramos mayor número de pacientes catalogados dentro de los estadios III y IV, por lo que debemos de tener mayores herramientas para mejorar su sobrevida. El rol de la cirugía como tratamiento inicial en este grupo de pacientes no está bien determinado. A nivel mundial existen diferentes estudios como los mencionados anteriormente relacionados al beneficio de la cirugía como tratamiento inicial en cáncer de mama estadio clínico IV en relación con la sobrevida global con resultados diferentes. Por ese motivo se realizó esta revisión sistemática y metaanálisis para tener una mejor evidencia del rol de la cirugía como tratamiento inicial en el grupo de pacientes en estudio.

## **Enunciado del problema**

¿La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama mejora la sobrevida global?

## **Objetivos.**

### **Objetivo General.**

Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial

### **Objetivos específicos**

- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con tumores T1 de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con tumores T2 de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con tumores T3 de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con tumores T4 de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con receptores hormonales de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con receptores Her2 neu de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV triple negativo de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial
- Determinar si la cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con metástasis ósea de cáncer de mama mejora la sobrevida global comparado con otro tratamiento inicial

## **Hipótesis.**

Ho: La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama mejora la sobrevida global.

Ha: La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño del estudio**

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de tipo de intervención siguiendo la metodología Cochrane. También se usó la guía de ítems reportado para Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA)

### **Población, muestra y muestreo.**

La población de estudio fueron todos los estudios que abarquen a pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama con estadio clínico IV.

### **Criterios inclusión.**

- Ensayos clínicos con la intervención a estudiar es Cirugía como tratamiento inicial versus otro tratamiento no quirúrgico inicial.
- **Tipos de intervención**
  - ❖ **Intervención:** Cirugía primaria
  - ❖ **Comparación:** No cirugía primaria
- **Tipo de desenlace**
  - ❖ **Primario:** Sobrevida global
  - ❖ **Secundarios:**
    - Por tipos de tamaño tumoral
    - Por tipos moleculares
    - Por metástasis ósea
- Años de publicación entre 2016 a 2023
- Todos los idiomas.

### **Criterios exclusión.**

Los informes de casos, los editoriales, los comentarios, las revisiones narrativas.

### **Tamaño de la muestra:**

No se requirió un cálculo de tamaño de muestra por ser una investigación secundaria.

### **Unidad de análisis**

Conformada por el estudio que cumple criterios de inclusión y exclusión.

### **Unidad de muestreo**

Es equivalente a la unidad de análisis.

### **Definición operacional de variables**

#### **Definición de términos**

**Cirugía Inicial:** Definida como procedimiento de resección del tumor con márgenes que puede incluir el resto de tejido mamario. Pueden ser *Mastectomía Simple*, correspondiente a la resección del complejo mamario con areola y pezón, *Mastectomía Radical* correspondiente a la resección del complejo mamario con areola y pezón, asociado a disección de axila. *Tumorectomía con o sin disección de axila*.

**Sobrevida:** Se refiere al tiempo de seguimiento en cada paciente desde el inicio del tratamiento hasta la reaparición de la enfermedad, muerte y/o último control.

**Tipo molecular:** Clasificación de acuerdo con el tipo de receptor expresado en el tumor de mama.

**Metástasis:** Presencia de lesiones tumorales fuera del tejido primario.

## Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Índice	Indicador
Variable independiente				
Cirugía Inicial	Categórica	Nominal	Encuesta	Si No
Variable dependiente				
Sobrevida Global	Cuantitativa	Razón	Encuesta	Años
Variable interviniente				
Edad	Cuantitativa	Razón	Encuesta	Años
Tamaño Tumor	Cuantitativa	Razón	Encuesta	Centímetros
Tipo Molecular	Categórica	Nominal	Encuesta	Luminal A Luminal B ERB2 PURO Luminal A con Sobreexpresión ERB2 Luminal B con Sobreexpresión ERB2 Triple Negativo
Metástasis Cerebral	Categórica	Nominal	Encuesta	Si No
Metástasis Hepática	Categórica	Nominal	Encuesta	Si No

Metástasis óseas	Categórica	Nominal	Encuesta	Si No
Nro Metástasis	Cuantitativa	Razón	Encuesta	



## **Procedimientos y técnicas**

Se realizó búsqueda en las bases Scopus, Web of Science, PUBMED, Embase, Cochrane, Se hará selección de los ensayos clínicos con publicación entre 2016 a 2023 con los títulos relacionados a cirugía como tratamiento primario, asociados a las palabras claves cáncer de mama, estadio clínico IV, metástasis. No hay restricción de idioma.

Con estrategia con términos de búsqueda (“stage IV” OR “Metastatic”) AND “Breast cancer” AND (“Primary surgery” OR “Surgical excision”)

El protocolo del estudio se ha registrado en International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews.

Los artículos encontrados se almacenaron en la herramienta Rayyan, para así iniciar la fase de tamizaje.

Se eliminarán aquellos estudios con datos irrelevantes, así como la duplicidad de ensayos. **(ANEXO 01)**.

La extracción de datos, serán consignados en una hoja de cálculo del programa Excel. Los datos extraídos fueron: primer autor, año, país, número de participantes (tamaño de muestra), tipo de T según clasificación TNM, tipo molecular, metástasis cerebral, hepática, ósea y sobrevida global. **(ANEXO 2)**

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizará la herramienta RoB2 de Cochrane, pues evalúa cada uno de los 5 dominios clasificando cada estudio como bajo riesgo de sesgo y alto riesgo de sesgo **(ANEXO 3)**

El efecto se asociará a un intervalo de confianza (IC), de 95%. Un Hazard Ratio menor de 1 indica un beneficio de supervivencia favoreciendo a la cirugía primaria.

La heterogeneidad será estimada con el Cochran's Q test, siendo considerado heterogéneo con un  $p < 0.1$ . **(ANEXO 4)**

## **Aspectos éticos**

Esta investigación tendrá la aprobación del comité de Investigación y Ética de la Universidad Particular Antenor Orrego. Se respetó el derecho de reserva y confidencialidad de cada uno de los estudios incluidos en este metaanálisis.

## **RESULTADOS**

### **Selección de artículos:**

Se identificó un total de 55 artículos en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, EBSCO, Web of Science; además los cuales fueron almacenados en la herramienta Rayyan.

En la primera fase, fase de identificación, se eliminó un total de 26 artículos duplicados, quedando 29 artículos. Estos artículos restantes fueron examinados por dos miembros del equipo, se resolvieron los conflictos entre tres miembros del equipo, se excluyó 26 artículos, por tipo de diseño erróneo, variable errónea, y desenlace erróneo, quedando un total de 03 artículos ensayos clínicos, a los cuales se les realizó la extracción de datos y resultados relevantes para ser usados en el proyecto (**Anexo 01**)

### **Características de los artículos incluidos:**

Se extrajo los datos almacenándolos en una tabla cualitativa y en una cuantitativa.

En la tabla cualitativa se elaboró teniendo en cuenta autor, año de publicación, país en el que se realizó el estudio, distribución de la población.

Se realizó la tabla cuantitativa incluyendo datos de número según tipo de Tamaño tumoral, así como el número según el tipo de Metástasis ósea y no ósea. (**Anexo 02**)

### **Riesgo de sesgo de artículos incluidos**

El sesgo general para los estudios de ensayos clínicos es de bajo riesgo de sesgo. Individualmente, todos los estudios incluidos fueron de bajo riesgo (**Anexo 3**).

### **Síntesis de datos**

Desenlace principal: Mejora de supervivencia global (**Anexo 4**).

Este es el desenlace principal del estudio por lo que todos los artículos incluidos (tres estudios de ensayos) presentaron datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace. La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.02 con IC al 95% de 0.91 – 1,14; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi<sup>2</sup>: 1,68 con P:0.43, lo cual indica que no existe heterogeneidad y con I<sup>2</sup> de 0% indicando una heterogeneidad casi nula.

Desenlaces secundarios:

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con tumores T1 de cáncer de mama (**Anexo 5**).

Este desenlace del estudio se usó dos de los tres artículos incluidos en el desenlace principal, con estos datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31, 32) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.22 con IC al 95% de 0.78 – 1,90; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi<sup>2</sup>: 0.34 con P:0.56, lo cual no indica que existe heterogeneidad y con I<sup>2</sup> de 0% indicando una heterogeneidad probablemente nula.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con tumores T2 de cáncer de mama (**Anexo 6**).

Este desenlace del estudio se usó dos de los tres artículos incluidos en el desenlace principal, con estos datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31, 32) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 0.64 con IC al 95% de 0.16 – 2.54; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi<sup>2</sup>: 16.46 con P<0.001, lo cual indica que existe heterogeneidad y con I<sup>2</sup> de 94% indicando heterogeneidad alta.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con tumores T3 de cáncer de mama (**Anexo 7**).

Este desenlace del estudio se usó dos de los tres artículos incluidos en el desenlace principal, con estos datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31, 32) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.70 con IC al 95% de 0.56 – 5.16; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi<sup>2</sup>: 4.22 con P:0.04, lo cual indica que existe heterogeneidad y con I<sup>2</sup> de 76% indicando una heterogeneidad alta.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con tumores T4 de cáncer de mama (**Anexo 8**).

Este desenlace del estudio se usó dos de los tres artículos incluidos en el desenlace principal, con estos datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31, 32) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 0.73 con IC al 95% de 0.50 – 1.06 al evaluar heterogeneidad se

encontró Chi2: 1,17 con P:0.28, lo cual indica que no existe heterogeneidad y con I2 de 14% indicando una probable escasa heterogeneidad.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con receptores hormonales de cáncer de mama **(Anexo 9)**.

Este desenlace del estudio se utilizó todos los artículos incluidos (tres estudios de ensayos) presentaron datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31-33) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.08 con IC al 95% de 0.93 – 1,26; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi2: 2,37 con P:0.31, lo cual indica que no existe heterogeneidad y con I2 de 16% indicando una probable escasa heterogeneidad.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con receptores Her2 neu de cáncer de mama **(Anexo 10)**.

Este desenlace del estudio se utilizó todos los artículos incluidos (tres estudios de ensayos) presentaron datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31-33) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 1.05 con IC al 95% de 0.84 – 1,30; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi2: 1,85 con P:0.43, lo cual indica que existe no heterogeneidad y con I2 de 0% indicando una heterogeneidad probablemente nula.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV triple negativo de cáncer de mama **(Anexo 11)**.

Este desenlace del estudio se utilizó todos los artículos incluidos (tres estudios de ensayos) presentaron datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31-33) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran RR de 0.78 con IC al 95% de 0.38 – 1.61; al evaluar heterogeneidad se encontró Chi2: 6.14 con P:0.05, lo cual indica que existe heterogeneidad y con I2 de 67% indicando una moderada heterogeneidad.

Mejora de sobrevida global en pacientes con estadio clínico IV con metástasis ósea de cáncer de mama **(Anexo 12)**.

Este desenlace del estudio se utilizó todos los artículos incluidos (tres estudios de ensayos) presentaron datos disponibles para desarrollar el metaanálisis de este desenlace.(31-33) La síntesis total de los datos obtuvo como resultado muestran

RR de 1.18 con IC al 95% de 0.99 – 1.41; al evaluar heterogeneidad se encontró  $\chi^2$ : 0.04 con P:0.98, lo cual indica que no existe heterogeneidad y con I<sup>2</sup> de 0% indicando una heterogeneidad probablemente nula.

## DISCUSION

El cáncer de mama se encuentra entre las neoplasias más comunes a nivel mundial, lo mismo sucede en nuestro país.(11, 34) En el noroeste de nuestro país se encuentra el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, se ha evidenciado que más de la mitad de los pacientes con cáncer de mama fueron detectados en los estadios III y IV.(12)

El estadio clínico IV del cáncer de mama está asociado a una elevada mortalidad, con una sobrevida global a los 5 años de 25%.(13, 35)

El manejo inicial en este estadio clínico se asocia al tratamiento sistémico. Se ha estudiado el efecto inmunomodulador de la remoción del tumor primario.

En el 2013 una investigación realizada por Harris mediante un metaanálisis de 10 estudios observacionales, evidencio una mejora en la sobrevida mediante la cirugía primaria, este mismo desenlace se evidencio en el 2016 por Headon en un metaanálisis de 16 estudios observacionales-(23, 24)

Otros estudios retrospectivos en pacientes con cáncer de mama estadio clínico IV, Xiao en el 2017 al oeste de china en 223 pacientes, encontró mejora en la sobrevida global en los pacientes sometidos a cirugía primaria; (36). Con relación al cáncer de mama en varones avanzado según lo descrito por Muzaffar en el 2017 también evidencio mejora en la sobrevida global con la cirugía primaria usando la base de datos del programa de vigilancia y epidemiología del instituto nacional de salud americano con 439 en el periodo del 1988 al 2011.(37)

Co y colaboradores en el 2019 en su estudio retrospectivo evaluó a 172 pacientes con cáncer de mama avanzado concluyendo que la cirugía primaria tiene mejora en la sobrevida global.(28)

Según lo descrito por Arciero y colaboradores en el 2019 en un estudio de cohorte retrospectiva usando datos de la base americana de cáncer del 2004 al 2013 con más de 11000 pacientes con cáncer de mama estadio clínico IV se mostró una mejora en la sobrevida global en quienes tuvieron cirugía en los primeros 12 meses. Similares resultados encontraron Wang en el 2019 mediante una cohorte retrospectiva usando la base de datos del programa de vigilancia y epidemiología del instituto nacional de salud con 8142 en el periodo de(38) 2010 al 2015 encontrando una mejora en la sobrevida global en el grupo de cirugía primaria, también se evidencio diferencia en la sobrevida según el patrón metastásico.(39)

En un estudio retrospectivo de Lin en el 2019 en 4108 pacientes en la base Nacional de Cáncer de Estados Unidos con datos del 2010 al 2015 evidenció mejora en la sobrevida global en el grupo de cirugía, aunque se hizo también un análisis de subgrupos de las características de metastásicas encontrando que las metástasis solo ósea tuvieron mejor sobrevida que los otros tipos de metástasis.(29)

Mudgway en el 2020 al evaluar pacientes con cáncer de mama estadio IV con HER2 positivo en una cohorte retrospectiva entre el 2010 al 2012 de la base nacional americana de cáncer encontró mejora en la sobrevida global mediante la cirugía primaria.(38)

También Marks en el 2022 al usar la base Nacional de Cáncer de Estados Unidos con datos del 2010 al 2015 evidenciando mejora en la sobrevida global en el grupo de cirugía. (30, 40).

Los diferentes estudios mencionados permiten evidenciar que la cirugía primaria mejora la sobrevida global en los de diseño observacional y retrospectivos.

Se han realizado estudios clínicos aleatorizado como lo mencionado en Fitzal en el 2019 en 90 pacientes entre el 2011 al 2015, no pudo demostrar que la cirugía primaria mejora la sobrevida.(31) , también Khan en el 2020, en su ensayo clínico no encontró mejora de la sobrevida global en el manejo loco regional de la enfermedad.(33) Soran en el 2021, tampoco encontró mejora la sobrevida global en el manejo loco regional.(32)

En nuestro metaanálisis, se utilizaron los tres últimos ensayos clínicos relacionados al desenlace principal en mención, dentro del 2016 al 2013, no se pudo demostrar que el tratamiento loco regional quirúrgico usado de manera inicial mejora la sobrevida global. Se deberían realizar más ensayos clínicos aleatorizados con este desenlace principal.

En relación con los desenlaces secundarios asociado a pacientes con estadio clínico IV con tumores T1, T2, T3 and T4 de cáncer de mama, dentro del 2016 al 2013, no se pudo demostrar que el tratamiento loco regional quirúrgico usado de manera inicial mejora la sobrevida global.

En el ensayo clínico de Fitzal no se realizó análisis de subgrupo relacionado al tamaño tumoral, además se evidencio un desbalance asociado al reclutamiento en

tamaño tumoral.(31) Soren en el análisis asociado a tamaño tumoral no encontró diferencia entre los grupos.(32)

El desenlace secundario asociado a pacientes con estadio clínico IV con receptores hormonales, con receptor Her 2 neu y los catalogados como Triple negativo de cáncer de mama, dentro del 2016 al 2013, no se pudo demostrar que el tratamiento loco regional quirúrgico usado de manera inicial mejora la sobrevida global.

Dentro de los ensayos clínicos utilizados en el metaanálisis, Fitzal, realizo en su análisis de subtipos moleculares, encontró que dentro del grupo de receptores hormonales el luminal A tendrían un beneficio con la cirugía primaria. Soren al realizar el estudio sobre subtipos moleculares, encontró que hay beneficio en la sobrevida global el uso de cirugía inicial en los subtipos hormonales y los Triple negativos. (31, 32)

Además, el desenlace secundario asociado a pacientes con estadio clínico IV con metástasis ósea de cáncer de mama, dentro del 2016 al 2013, no se pudo demostrar que el tratamiento loco regional quirúrgico usado de manera inicial mejora la sobrevida global.

Individualmente, Fitzal, Khan y Soren respectivamente, el análisis asociado al patrón de metástasis, y no encontró beneficio tanto en metástasis solo ósea como otros tipos de metástasis con la cirugía primaria.(31-33)



## **CONCLUSIONES**

La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con tumores T1, T2, T3 y T4 de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con receptores hormonales, con Her2 neu, Triple Negativo de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

La cirugía como tratamiento inicial en estadio clínico IV con metástasis ósea de cáncer de mama no mejora la sobrevida global.

## **Limitaciones**

Presencia de pocos ensayos clínicos usados para el metaanálisis

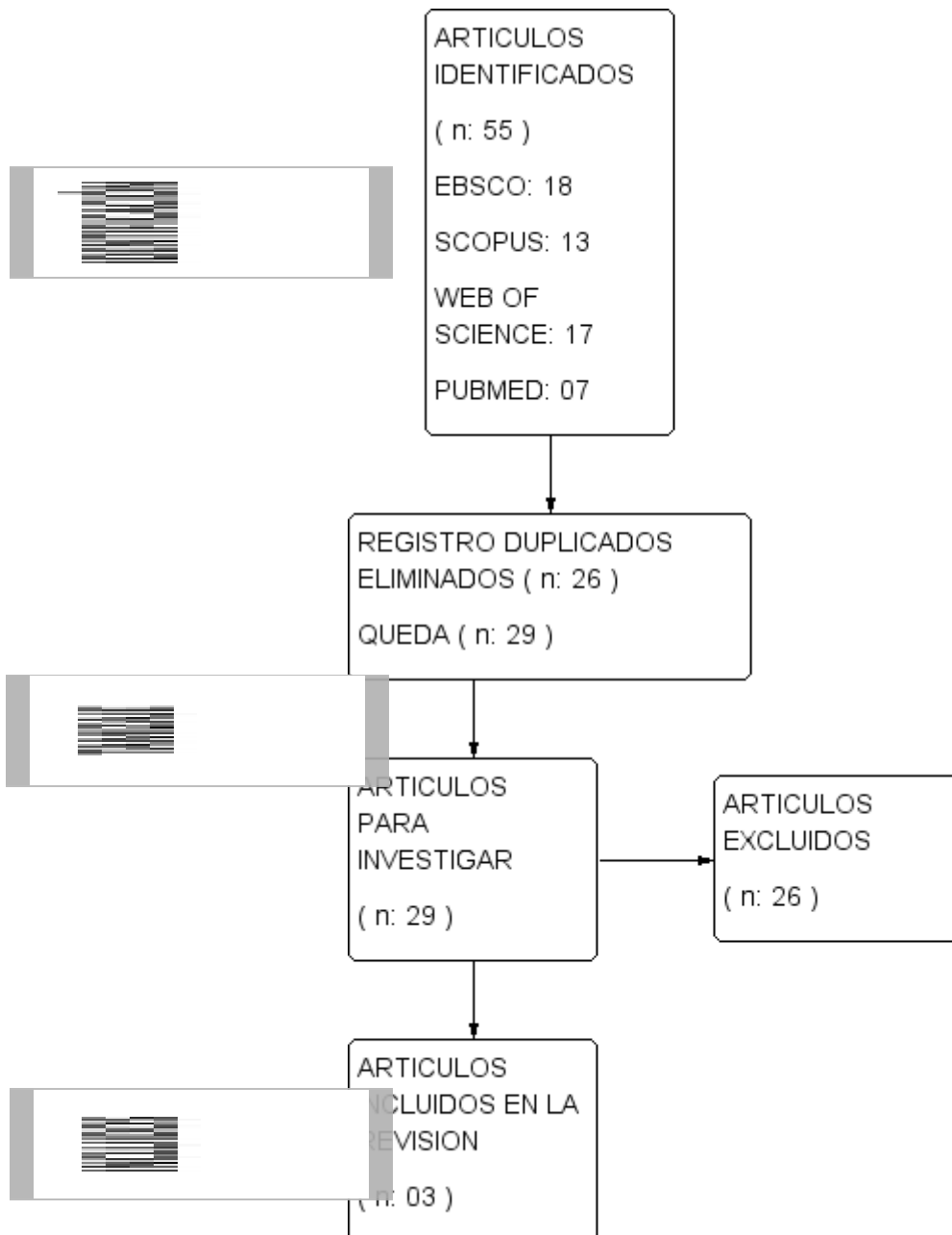
Presencia de heterogeneidad en los estudios incluidos dentro del metaanálisis.

# ANEXOS

## ANEXO 01

### FLUJOGRAMA PRISMA 2020

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros





















**ANEXO 2**  
**CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

					TRATAMIENTO		TAMANO TUMORAL					
					CIRUGIA INICIAL (CX)	NO CIRUGIA INICIAL (NCX)	T1		T2		T3	
AUTOR	AÑO	PAIS	PARTICIPANTES	CIRUGIA INICIAL (CX)	NO CIRUGIA INICIAL (NCX)	CX	NCX	CX	NCX	CX	NCX	
Fizal	2018	Austria	90	49	41	10	7	8	26	10	3	
Khan	2020	USA	256	125	131							
Soran	2021	Turquia	265	134	131	12	11	68	55	30	28	

						TIPO MOLECULAR					
						LUMINAL		HER2		TRIPLE NEGA	
AUTOR	AÑO	PAIS	PARTICIPA NTES	CX	NCX	CX	NCX	CX	NCX	CX	
Fitzal	2018	Austria	90	28	30	12	8	4			
Khan	2020	USA	256	73	73	41	38	11			
Soran	2021	Turquia	265	115	95	31	34	9			

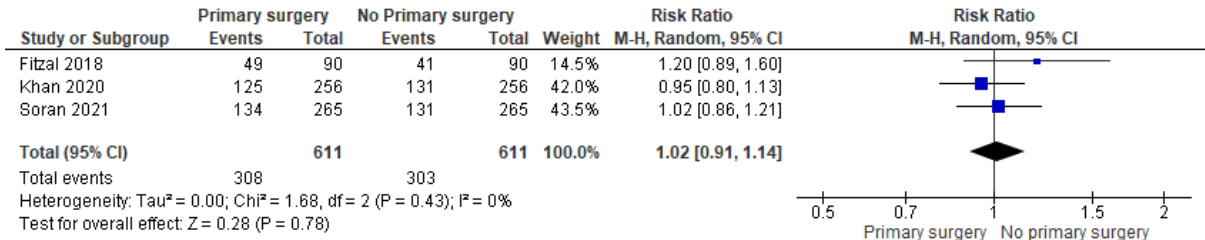
### ANEXO 3

Soran 2021	Khan 2020	Fitzal 2018	
			Random sequence generation (selection bias)
			Allocation concealment (selection bias)
			Blinding of participants and personnel (performance bias)
			Blinding of outcome assessment (detection bias)
			Incomplete outcome data (attrition bias)
			Selective reporting (reporting bias)
			Other bias

### SESGO DE ESTUDIOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

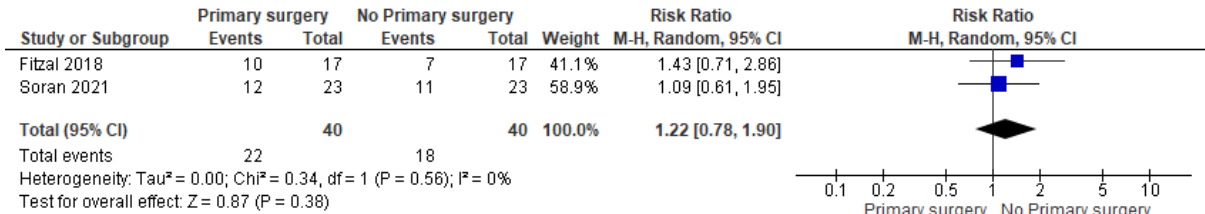
## ANEXO 4

### FOREST PLOT TRATAMIENTO CON CIRUGIA DE INICIO



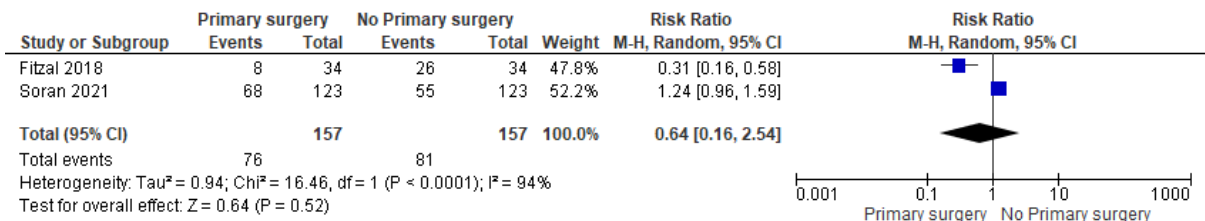
## ANEXO 5

### FOREST PLOT TAMAÑO TUMORAL T1



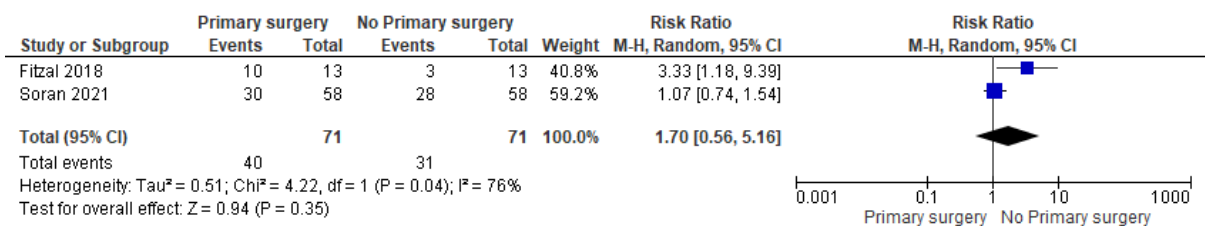
## ANEXO 6

### FOREST PLOT TAMAÑO TUMORAL T2



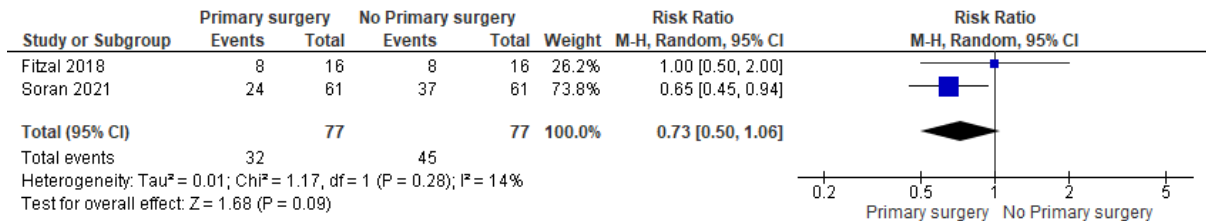
## ANEXO 7

### FOREST PLOT TAMAÑO TUMORAL T3



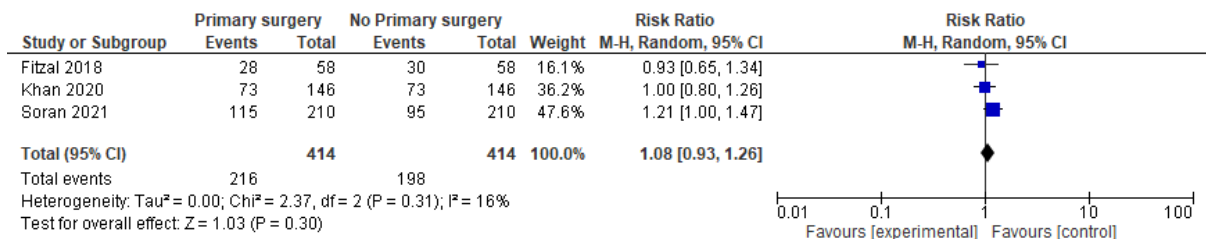
## ANEXO 8

### FOREST PLOT TAMAÑO TUMORAL T4



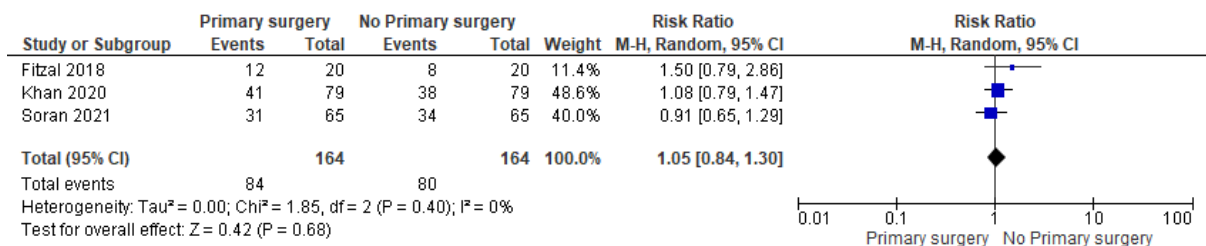
## ANEXO 9

### FOREST PLOT ER/PR POSITIVE



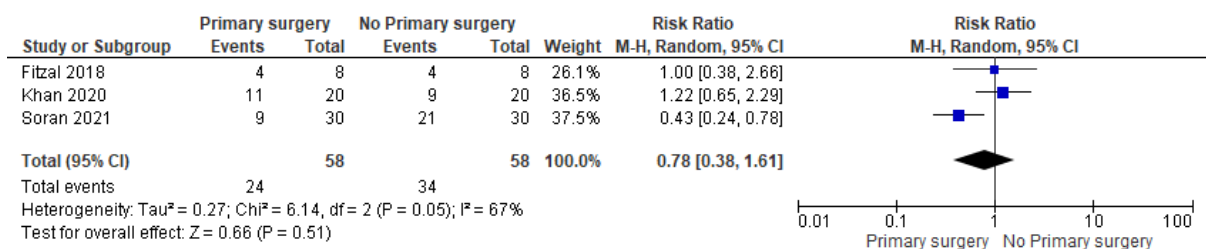
## ANEXO 10

### FOREST PLOT HER2 POSITIVE



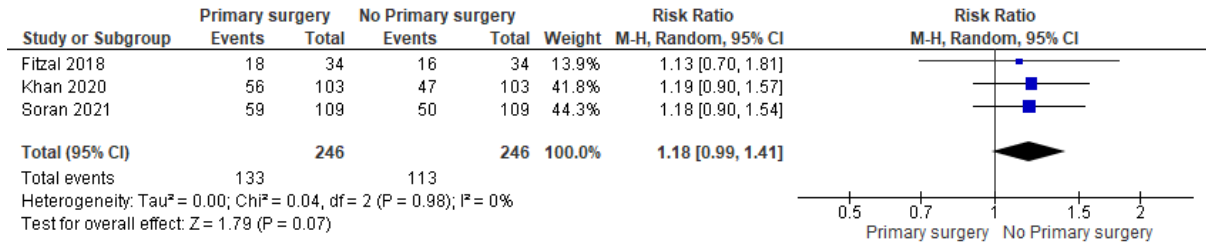
## ANEXO 11

### FOREST PLOT TRIPLE NEGATIVO



## ANEXO 12

### FOREST PLOT METASTASIS OSEA





## Revisión Bibliográfica

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33.
2. Xia C, Dong X, Li H, Cao M, Sun D, He S, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(5):584-90.
3. Unit TEI. Preparación para el abordaje del cáncer en América Latina: Construyendo sobre los avances recientes. The Economist group; 2019.
4. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228867.
5. Salazar MR, Regalado-Rafael R, Magalli Navarro J, Montanez DM, Abugattas JE, Vidaurre T. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control del cáncer en el Perú. 2014. 2014.
6. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. *Diagnóstico*. 2020;59(2):77-85.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
8. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S23-s42.
9. Pinto JA, Pinillos L, Villarreal-Garza C, Morante Z, Villarán MV, Mejía G, et al. Barriers in Latin America for the management of locally advanced breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:897.
10. Yábar A, Meléndez R, Muñoz S, Deneo H, Freire J, Domínguez V, et al. Effect of Ki-67 assessment in the distribution of breast cancer subtypes: Evaluation in a cohort of Latin American patients. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(4):503-9.
11. Geronimo Flores MO. Prácticas preventivas para el cáncer de mama según las características sociodemográficas en mujeres del Perú, 2017 2019.
12. Yache E. Reporte Hospitalario del Cáncer 2007 al 2018. Trujillo. Peru: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte; 2019.
13. Society AC. Breast cancer facts & figures: American Cancer Society; 2007.
14. Urvay S, Eren T, Civelek B, Kilickap S, Yetiysigit T, Ozaslan E. The role of primary tumor resection in patients with stage IV colorectal cancer with unresectable metastases. *J buon*. 2020;25(2):939-44.
15. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Surgical Removal of Primary Tumor Reverses Tumor-Induced Immunosuppression Despite the Presence of Metastatic Disease. *Cancer Research*. 2004;64(6):2205-11.
16. Norton L, Massagué J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med*. 2006;12(8):875-8.
17. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: consistent benefit, or consistent bias? *Annals of surgical oncology*. 2007;14(12):3285-7.
18. Kim M-Y, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XHF, Norton L, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009;139(7):1315-26.
19. Kakarala M, Wicha MS. Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2813-20.
20. Amey CL, Karnoub AE. Targeting Cancer Stem Cells-A Renewed Therapeutic Paradigm. *Oncol Hematol Rev*. 2017;13(1):45-55.
21. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):452-78.
22. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012;29(5):3282-90.
23. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*.

2013;20(9):2828-34.

24. Headon H, Wazir U, Kasem A, Mokbel K. Surgical treatment of the primary tumour improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(5):863-7.
25. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3141-9.
26. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1380-8.
27. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelet J, Mazouni C, et al. Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(2):356-65.
28. Co M, Ng J, Kwong A. De-novo metastatic breast cancers with or without primary tumor resection – A 10-year study. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2019;19:100118.
29. Lin C, Wu J, Ding S, Goh C, Andriani L, Lu S, et al. Subdivision of M1 Stage for De Novo Metastatic Breast Cancer to Better Predict Prognosis and Response to Primary Tumor Surgery. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1521-8.
30. Marks CE, Thomas SM, Fayanju OM, DiLalla G, Sammons S, Hwang ES, et al. Metastatic breast cancer: Who benefits from surgery? *Am J Surg*. 2022;223(1):81-93.
31. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYITIVE Trial. *Ann Surg*. 2019;269(6):1163-9.
32. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Surgeons*. 2021;233(6):742-51e5.
33. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022;40(9):978-87.
34. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23.
35. Lindman H, Wiklund F, Andersen KK. Long-term treatment patterns and survival in metastatic breast cancer by intrinsic subtypes – an observational cohort study in Sweden. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1006.
36. Xie Y, Lv X, Luo C, Hu K, Gou Q, Xie K, et al. Surgery of the primary tumor improves survival in women with stage IV breast cancer in Southwest China: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e7048.
37. Muzaffar M, Kachare S, Vohra N. Impact of Primary Tumor Surgery in Stage IV Male Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(3):e143-e9.
38. Mudgway R, Chavez de Paz Villanueva C, Lin AC, Senthil M, Garberoglio CA, Lum SS. The Impact of Primary Tumor Surgery on Survival in HER2 Positive Stage IV Breast Cancer Patients in the Current Era of Targeted Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):2711-20.
39. Wang K, Shi Y, Li ZY, Xiao YL, Li J, Zhang X, et al. Metastatic pattern discriminates survival benefit of primary surgery for de novo stage IV breast cancer: A real-world observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(8):1364-72.
40. Arciero C, Liu Y, Gillespie T, Subhedar P. Surgery and survival in patients with stage IV breast cancer. *Breast J*. 2019;25(4):644-53.