

## Papel de la cirugía en la enfermedad diseminada.

Dr. Blas Ballester  
HULR-Alzira  
Valencia  
BBallester@hospital-ribera.com

## Papel de la cirugía en la enfermedad diseminada.

- \* Cirugía del tumor primario
- \* Cirugía de las metástasis

Cir Esp. 2008;83(2):61-4

## **Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico: ¿podemos contribuir a mejorar la supervivencia?**

**Isabel T. Rubio**

Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### Papel de la cirugía en la enfermedad diseminada.

- . Se considera que el cáncer de mama metastásico es incurable.
- . La mayoría de las pacientes con metástasis no sobreviven más de 5 años después del diagnóstico, por lo que el tratamiento en estos casos es paliativo.
- . Por ello, el objetivo del tratamiento sistémico es paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida.
- . En cuanto al tratamiento local, tradicionalmente, la cirugía del tumor primario en estas pacientes se ha reducido a prevenir o tratar las complicaciones locales, como sangrado, infección o ulceración del tumor.

Carcinoma de mama.

Autor: Lam Qua(1801-1860).

Descripción: Mujer con cara demacrada afectada por un carcinoma ulcerado en la mama izquierda.

Comentario: Lam Qua fue un pintor chino del s. XIX. A él se le debe una colección importante de retratos de pacientes hospitalizados por grandes tumores u otras deformidades importantes.



**Sin embargo, es cierto que con las nuevas modalidades de tratamiento desarrolladas en los últimos 25 años la supervivencia media ha aumentado.**

**Giordano et al, examinaron entre los años 1974 y 2000 la supervivencia en 1.986 pacientes con cáncer de mama metastásico que desarrollaban una recidiva.**

Los pacientes que tuvieron una recidiva entre 1974 y 1979 tuvieron una media de supervivencia de 15 meses, con una supervivencia general a los 5 años del 10%.

Los pacientes diagnosticados con una recidiva entre 1995 y 2000 tuvieron una supervivencia media de 51 meses y una supervivencia general del 40% a los 5 años. Lo que supone una reducción del 1% por año en el riesgo de fallecer por cáncer de mama.

El tratamiento del cáncer de mama metastásico está evolucionando y con la utilización de quimioterapia y agentes biológicos, como trastuzumab y bevacizumab, se ha observado un incremento en la supervivencia de estos pacientes.

Comienza a aparecer un pequeño pero creciente número de estudios aleatorizados que muestran  aumentos estadísticamente significativos de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Este aumento de la supervivencia nos hace plantearnos la idea de que puede haber un pequeño grupo de pacientes con cáncer de mama metastásico que puede sobrevivir durante muchos años.

Y hay estudios que muestran que un 3-30% de los pacientes con cáncer de mama metastásico están libres de enfermedad después de un tratamiento multidisciplinario, con él se abre la posibilidad de que este grupo de pacientes, con metástasis únicas y limitadas, puedan sobrevivir durante 20 años después libres de enfermedad.

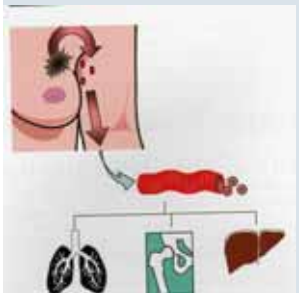
Recientemente han aparecido varios estudios retrospectivos que analizan el papel de la cirugía del tumor primario en las pacientes con cáncer de mama metastásico y su influencia en la supervivencia.

## Influencia de la cirugía en la historia natural del cáncer de mama

El papel de la cirugía en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama ha sufrido una enorme evolución.

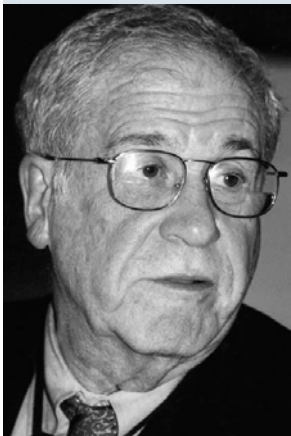


La cirugía radical de la mama ha sido durante más de medio siglo la cirugía de elección en pacientes con cáncer de mama. La técnica realizada por **Halsted**, desafortunadamente, sólo conseguía una supervivencia en el 23% de las pacientes a los 10 años.



Estas técnicas se basaban en el concepto de que la diseminación de células tumorales se relacionaba con los principios anatómicos y que la amplitud de la cirugía que pudiera erradicar una célula tumoral más curaría más pacientes. La idea de mejorar la supervivencia con la cirugía cada vez más radical se apoyaba en la publicación de estudios retrospectivos que mejoraban la supervivencia con cirugía más radical.

Algunos años después aparecieron estudios aleatorizados donde NO se pudo demostrar beneficio en la supervivencia al hacer la cirugía más radical, como demostraron **Lacour** et al al comparar la mastectomía radical con la mastectomía radical más la disección de la cadena ganglionar de la mamaria interna en 1.453 pacientes.



En los años sesenta, las investigaciones realizadas por **Fisher** sobre los mecanismos de las metástasis le hicieron formular una hipótesis contraria a la de Halsted. Esta hipótesis del predeterminismo biológico se basaba en el concepto de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el comienzo, que involucra un complejo espectro de interrelaciones entre el huésped y el tumor, y el resultado final del paciente probablemente no estaría influido sólo por el tratamiento locorregional.



Los ensayos clínicos **NSABP** B-04 y B-06 demostraron esta hipótesis.

En el ensayo **B-04** no se encontró diferencias en la supervivencia entre los pacientes aleatorizados a una mastectomía total comparado con la mastectomía radical.

El estudio **B-06** demostró que la cirugía conservadora de la mama ofrecía igual supervivencia que la mastectomía, datos demostrados en varios estudios aleatorizados posteriores.

• Los resultados de estos estudios no implican que la cirugía locorregional no sea fundamental como parte del tratamiento para evitar las recidivas.

• Las recidivas locales son una manifestación de un pronóstico pobre, de una mala biología tumoral o de una falta de respuesta al tratamiento, pero no de una fuente de diseminación celular metastásica.

Por diferentes razones la cirugía no formaba parte del tratamiento multimodal de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

Pero se ha visto que hay determinados pacientes con cáncer de mama cuya evolución de la enfermedad no sigue ninguna de las dos teorías anteriores, por lo que esto ha conducido a la aparición de una nueva teoría biológica que engloba los modelos de Halsted y Fisher.

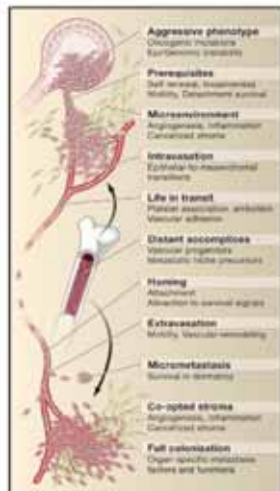


Figure 1. Stages of Metastatic Progression



Figure 2. The relationship between a local growth and metastasis. The primary tumor is on the left.

Este **modelo** llamado “**spectrum**” reconoce la naturaleza progresiva de la mayoría de los cánceres de mama (modelo Halsted), pero acepta que hay un pequeño porcentaje de los cánceres de mama que pueden ser sistémicos desde el comienzo (modelo Fisher). Este modelo de comportamiento biológico del cáncer de mama parece el modelo teórico más razonable.

Que el tratamiento local no tiene influencia en la supervivencia ha variado con la publicación de varios estudios aleatorizados de radioterapia tras la mastectomía que han demostrado que la radioterapia sobre la pared torácica después de la mastectomía y sobre las cadenas ganglionares incrementa la supervivencia en pacientes con ganglios positivos que han recibido quimioterapia o tamoxifeno.

Estos estudios han cambiado la idea de que la terapia local tiene un impacto mínimo en la supervivencia, y aparece la posibilidad de que la enfermedad local descontrolada pueda producir una “resiembra” que disminuiría la efectividad de la terapia sistémica, y de esta manera sí afectar a la supervivencia.

Hay otra causa que ha influido en no extirpar el tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico y es la hipótesis de que la extirpación del tumor primario puede modificar el crecimiento de las micrometástasis acelerando el proceso metastásico.

Esta hipótesis se sustenta en el modelo animal de **Lewis** en cáncer de pulmón, en el que demuestra que la extirpación del tumor primario reduce los inhibidores de la angiogénesis y que después de la cirugía se produce un pico en los estimuladores de la angiogénesis y los factores de crecimiento para ayudar en la cicatrización. Por tanto, se produce una proliferación y una angiogénesis del tumor después de extirpar el tumor primario. Esto indica que la cirugía puede acelerar la clínica de la enfermedad metastásica.

**Sin embargo, esta hipótesis no ha sido demostrada en estudios clínicos aleatorizados.**

## Estudios retrospectivos de cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico

Todas estas hipótesis se han visto alteradas con la publicación de varios estudios que, de forma retrospectiva, evalúan el **papel de la cirugía del tumor primario** en las pacientes con cáncer de mama metastásico.

El primer estudio fue publicado por **Khan** et al, en el que se realizó una revisión retrospectiva de 16.023 pacientes en estadio IV al diagnóstico inicial del cáncer de mama.

*\*National Cancer Data Base /American College of Surgeons / American Cancer Society*

Encontraron que las mujeres tratadas con cirugía del tumor primario con márgenes libres tenían una supervivencia mejor que las mujeres no tratadas con cirugía local, con un **35%** de supervivencia a los 3 años en pacientes con cirugía y márgenes libres, el **26%** en pacientes con márgenes positivos y el **17%** para las pacientes sin cirugía ( $p < 0,001$ ).

**Rapiti** et al, en otro estudio retrospectivo, demuestran el impacto de la cirugía del tumor primario en la supervivencia en 300 mujeres con cáncer de mama y metástasis al diagnóstico.

*\*Geneva Cancer Registry 2005.*

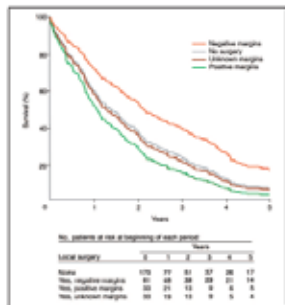


Fig 1. Five-year adjusted specific survival according to local surgery in 300 women with recurrent breast cancer at diagnosis: Geneva 1987 to 1996. Only deaths from breast recurrence considered. Tumor at surgery was defined from a Cox model that includes age, period of diagnosis, method of diagnosis, lymph node involvement, estrogen receptor status, cyclophosphamide, number of localizations of metastases, visceral metastases, metastases of central nervous system, surgery, radiotherapy, and hormonal therapy.

Los autores concluyen que la extirpación del tumor primario, con márgenes libres, supone una reducción del 50% en la mortalidad por cáncer de mama comparado con las pacientes a quienes no se realizó cirugía local.

En este estudio, las pacientes que se beneficiaban de la cirugía tenían tumores más pequeños, eran más jóvenes y tenían metástasis en una localización única, con más frecuencia en el esqueleto que visceral.

El impacto era mayor en las pacientes que recibían una disección axilar, aunque no era estadísticamente significativo (quizá por el pequeño número de pacientes).

**Babiera** et al revisaron a las pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico tratadas en el **MD Anderson** entre 1997 y 2002.

De 224 pacientes, a 82 (37%) se les extirpó el tumor primario.

Aunque en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos (con cirugía contra sin cirugía), sí se observó una tendencia a una mejor supervivencia en pacientes con cirugía del tumor primario.

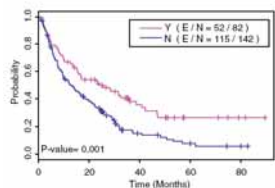


FIG. 2. Metastatic progression-free survival by surgery status. Kaplan-Meier curves show metastatic progression-free survival in the surgery (Y) and nonsurgery (N) groups. E/N, number of events/total sample size.

Las pacientes que se beneficiaron de la cirugía en este estudio eran más jóvenes, tenían sobreexpresión del Her2, habían recibido quimioterapia, tenían menos invasión ganglionar y una metástasis única.

**Gnerlich** et al, en una revisión retrospectiva de 9.734 pacientes con cáncer de mama metastásico, con cirugía del tumor primario en el 47% de las pacientes.

*\*National Cancer Institute. SEER Program*

Observaron que este grupo tenía un 35% menos de probabilidad de fallecer por cáncer de mama que las pacientes sin cirugía.

Igual que en los estudios anteriores las pacientes con cirugía eran más jóvenes.

Los resultados de estos estudios confirman lo que ya se ha observado en otros cánceres, como de colon, gástrico, renal o melanoma, en los que una reducción de la carga tumoral ha aumentado la supervivencia.

El mecanismo por el cual se puede producir esta mejora en la supervivencia de las pacientes tratadas con cirugía puede ser múltiple.

Por una parte, puede suceder que al eliminar el tumor primario se evite una “resiembrá” de células tumorales en pacientes cuyas metástasis habían respondido de forma completa al tratamiento sistémico.

También puede haber una relación entre el tumor y la metástasis por la cual, mediante mecanismos inmunológicos, se produce un cambio en el equilibrio entre el cáncer y el huésped.

O bien puede ser que en estos estudios hayan influido factores de sesgo no reconocidos y que las pacientes que han recibido cirugía sean las que presentan un mejor pronóstico.

Mujeres Jóvenes  
Mínima Comorbilidad  
Menor Carga Tumoral  
Oligometástasis  
Diferente localización de las M1  
“Clearance” de las M1 con la Terapia Adyuvante  
Momento de la resección del Tumor Primario

“Sea cual sea el mecanismo, la evidencia nos empuja a plantear una forma diferente de tratar a estas pacientes.”

## Desarrollo futuro

Probablemente no todas las pacientes en estadio IV se puedan beneficiar de la cirugía del tumor primario, pero es cierto que con los nuevos **avances** en los **métodos de imagen** ahora se detectan metástasis con menos carga tumoral que, junto con la aplicación de nuevas terapias biológicas, hacen que el pronóstico en estas pacientes haya mejorado.

El objetivo es poder **determinar** qué **grupo de pacientes** en estadio IV **mejoran su supervivencia si se hace cirugía** del tumor primario y aprender más acerca de los mecanismos de metástasis y de la relación entre el tumor primario y las metástasis.

Las pacientes con cáncer de mama y metástasis al diagnóstico son evaluadas para extirpación del tumor primario en el **Comité de Cáncer de Mama** si tienen una respuesta completa de la metástasis al tratamiento sistémico. Son generalmente pacientes con metástasis únicas. Si se decide cirugía del tumor primario ésta se realiza sobre la mama y sobre la cadena ganglionar axilar.

Con los aumentos de supervivencia logrados con los diferentes tratamientos, el tratamiento multimodal del cáncer de mama metastásico sigue evolucionando.

La realización de un estudio prospectivo de extirpación del tumor primario en pacientes en estadio IV de cáncer de mama puede ser un comienzo que nos dé respuestas a estas preguntas.

## **GRUPO DE ESTUDIOS SENOLÓGICOS GES**

**SESPM**

Valencia enero 2009

# **LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (ESTADIO IV)**

Dr.E.Iglesias

Unidad Funcional de Mama  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova  
Lleida

## Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama

**Hipólito J. Durán y Juan M. Bellón**

Departamento de Cirugía. Universidad de Alcalá. Alcalá  
de Henares. Madrid. España.

Cir Esp. 2007;82(1):3-10



Similares razonamientos científicos se están aplicando en el manejo terapéutico idóneo de las metástasis.

Un 5% de enfermas con cancer de mama metastásico, está confinado a un solo órgano (estado oligometastásico), lo que unido a los mayores éxitos obtenidos actualmente con las nuevas terapias determinan la introducción de la cirugía como parte integral en el tratamiento multidisciplinario de las metástasis hepáticas, pulmonares y óseas de origen mamario.

**TABLA 1. Resultados de la cirugía de resección de MHM en series publicadas con más de 10 casos**

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Pacientes, (n)</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Supervivencia media y estimada según modelo de Kaplan-Meier</b>
Elias et al <sup>11</sup>	1991	12	0%	Supervivencia media 37 meses; 55% a los 3 años
Elias et al <sup>12</sup>	1995	21	0%	Supervivencia media 38 meses; 78% a los 2 años; 24% a los 5 años
Pocard et al <sup>13</sup>	1997	21	0%	Supervivencia media 38 meses; 90% a los 3 años; 60% a los 5 años
Raab et al <sup>14</sup>	1998	34	3% (1 paciente)	Supervivencia media 27 meses; 50% a los 3 años; 18% a los 5 años
Elias et al <sup>15</sup>	1998	35	0%	Supervivencia media 33 meses; 40% a los 3 años
Seifert et al <sup>16</sup>	1999	15	0%	Supervivencia media 57 meses; 71% a los 3 años
Pocard et al <sup>17</sup>	1999	42	0%	Supervivencia media 42 meses; 65% a los 3 años
Krisat et al <sup>18</sup>	2000	45	0%	Supervivencia del 36% a los 5 años
Maksan et al <sup>19</sup>	2000	20	0%	Supervivencia del 50% a los 3 años
Selzner et al <sup>20</sup>	2000	17	6% (1 paciente)	Supervivencia media 24 meses; 35% a los 3 años; 22% a los 5 años
Yoshimoto et al <sup>21</sup>	2000	25	0%	Supervivencia media 34 meses; 71% a los 2 años; 27% a los 5 años
Pocard et al <sup>22</sup>	2001	65	0%	Supervivencia media 41 meses; 90% a 1 año; 71% a los 3 años; 46% a los 4 años
Elias et al <sup>23</sup>	2003	54	0%	Supervivencia media 34 meses; 50% a los 3 años; 34% a los 5 años
Carlini et al <sup>24</sup>	2002	17	0%	Supervivencia media 53 meses; 46% a los 5 años
Vlastos et al <sup>25</sup>	2004	31	0%	Supervivencia media 63 meses; 61% a los 5 años
Sakamoto et al <sup>26</sup>	2005	34	0%	Supervivencia media 36 meses; 21% a los 5 años
D'Annibale et al <sup>27</sup>	2005	18	0%	Supervivencia media 32 meses; 30% a los 5 años
Ercolani et al <sup>28</sup>	2005	21	0%	Supervivencia media 42 meses; 25% a los 5 años
Adam et al <sup>29</sup>	2006	85	0%	Supervivencia media 32 meses; 37% a los 5 años; 16% a los 10 años

**TABLA 2. Factores predictivos tras análisis multivariable de recurrencia de enfermedad y/o de mala supervivencia en la cirugía de las metástasis hepáticas de origen mamario**

VARIABLES	Selzner et al <sup>20</sup>	Yoshimoto et al <sup>21</sup>	Pocard et al <sup>22</sup>	Elias et al <sup>23</sup>	Adam et al <sup>20</sup>	Sakamoto et al <sup>26</sup>
Intervalo libre de enfermedad	Mayor supervivencia cuando es > 1 año	–	Mayor supervivencia cuando es > 4 años	–	–	–
Tipo de resección hepática	–	–	Mayor recurrencia en hepatectomías mayores	–	Menor supervivencia en pacientes no candidatas a una rehepatectomía	–
TNM de mama primario	–	–	Mayor recurrencia en tumores N1b o N2 que en N1a o N0	–	–	–
Quimioterapia y/u hormonoterapia neoadyuvante	–	–	–	–	Mayor supervivencia en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	–
Hormonodependencia del tumor de mama primario	–	–	–	Mayor supervivencia cuando sí hay hormono-dependencia	–	–
Radicalidad quirúrgica	–	–	–	–	Mayor supervivencia en R0-R1 que en R2	–
Afección de ganglios en cavidad abdominal	–	Menor supervivencia al estar afectados (con tendencia aunque sin significación)	–	–	–	–
Enfermedad extrahepática previa a la hepatectomía	–	–	–	–	–	Mayor supervivencia sin enfermedad extrahepática

**TABLA 3. Resultados de la cirugía de resección de metástasis pulmonares de origen mamario en series publicadas con más de 10 casos y factores pronósticos tras análisis multivariable**

Autores	Año	Pacientes (n)	Factores pronósticos	Supervivencia media y estimada según modelo de Kaplan-Meier
Staren et al <sup>32</sup>	1992	33	–	Supervivencia media 55 meses; 35% a los 5 años
Lanza et al <sup>33</sup>	1992	37	Mayor supervivencia cuando intervalo libre de enfermedad > 12 meses	Supervivencia media 47 meses; 49,5% a los 5 años
Friedel et al <sup>34</sup>	1994	68	Mayores supervivencias tras resección completa (significativas); mayores supervivencias con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad > 24 meses (con tendencia aunque sin significación)	Supervivencia media de 36 meses; 31% a los 5 años
McDonald et al <sup>35</sup>	1994	60	Mayor supervivencia tras resección completa (con tendencia aunque sin significación)	Supervivencia media 42 meses; 38% a los 5 años; 8% a los 10 años
Livartowski et al <sup>36</sup>	1998	40	–	Supervivencia media 70 meses; 54% a los 5 años
Murabito et al <sup>37</sup>	2000	86	Mayor supervivencia tras resección completa	Supervivencia media 79 meses; 80% a los 5 años; 60% a los 10 años
Friedel et al <sup>38</sup>	2002	467	Mayor supervivencia tras resección completa y en intervalo libre de enfermedad > 36 meses	Supervivencia media 50 meses; 45% a los 5 años; 26% a los 10 años
Planchard et al <sup>39</sup>	2003	125	Mayor supervivencia con metástasis de mayor tamaño o < 2 cm y en intervalo libre de enfermedad > 36 meses (significativa); mayor supervivencia tras resección completa (con tendencia aunque sin significación)	Supervivencia media 50 meses; 45% a los 5 años; 30% a los 10 años

## **CONCLUSIONES:**

- La cirugía en combinación con una terapia adyuvante sistémica ofrece mayor supervivencia siempre que se obtenga una completa extirpación macroscópica de la metástasis.
- Aunque los estudios presentan limitaciones y sesgos, y su análisis debe ser cauteloso, debe servir de base para el seguimiento clínico exhaustivo y poder diagnosticar la enfermedad cuando es “oligo-metastásica” con el probable beneficio de un control quirúrgico.
- Trabajos prospectivos aleatorizados deberían analizar tres brazos:
  - a.- Cirugía y QT/HT,
  - b.- nuevas terapias,
  - c.- cirugía y nuevas terapias.

# Muchas gracias

