

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

Álamo Martínez JM, Marín LM, Bernal Bellido C, Suárez Artacho G, Serrano Díaz Canedo J, Padillo Ruiz J, Gómez Bravo MA

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

Muchos profesionales (oncólogos, cirujanos, ginecólogos) permanecen reticentes a incluir la cirugía dentro del tratamiento multimodal de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama, incluso conociendo que el tratamiento médico único es incapaz de lograr su curación. El cáncer de mama metastásico suele afectar a tejido óseo (43%), hígado (50%), pulmón (32%) y cerebro. Se aceptan supervivencias de 43 meses para la enfermedad metastásica linfática y cutánea, 33 meses para las metástasis óseas, 22 meses para las metástasis de pulmón, 12 meses para las metástasis hepáticas, 9 meses para la enfermedad metastásica múltiple y 3 meses para las metástasis cerebrales (1), pero, en definitiva, una supervivencias medias que van desde 1 a 15 meses.

Tras la resección curativa del cáncer de mama aparecen metástasis hepáticas limitadas exclusivamente al hígado en el 5% de las pacientes. Este escaso porcentaje de pacientes es potencialmente candidato a cirugía, representando la única posibilidad curativa, aún cuando un escaso porcentaje de pacientes pueda beneficiarse de ella. Se sabe que las pacientes menores de 40 años tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis, especialmente óseas y hepáticas. Por tanto, se debería recomendar el uso sistemático periódico de ecografía abdominal, junto con determinación de concentraciones séricas de CA 15-3 para detectar enfermedad metastásica en estadios tempranos (2).

Desde que la mortalidad y morbilidad asociadas a las resecciones hepáticas han descendido de forma considerable, las indicaciones de hepatectomías en enfermedad metastásica hepática han aumentado de forma paralela (3, 4). Debido a que la respuesta completa de la enfermedad hepática a la hormonoterapia y/o quimioterapia es casi extraordinaria, se

puede considerar que la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas es, en general, el único tratamiento que puede ser hoy en día curativo.

En este contexto, la cirugía de las metástasis hepáticas del cáncer de mama se está integrando como un recurso más dentro del tratamiento, sobre todo, después de comprobar buenos resultados en aquellos grupos que han publicado sus resultados. El aumento en el número de los hepatectomías realizadas por metástasis de cáncer de mama, probablemente sea debido pues, a la mejora en la tecnología y a que los avances en quimioterapia y en la terapia hormonal sistemática parecen haber generado un aumento en la supervivencia (5).

Los artículos publicados parecen corroborar que la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer de mama mejora la supervivencia de estas pacientes. Las tasas de supervivencia publicadas muestran cifras del 50% a los 3 años y del 34% a los 5 años (6-10). Sin cirugía, la supervivencia a 5 años es nula.

Se ha progresado asimismo en la individualización terapéutica de estas pacientes, realizando una mejor selección de candidatos a resecciones hepáticas de acuerdo a la respuesta del tumor a la quimioterapia y a la posibilidad de resecciones Ro.

Estado actual del tema

Se han publicado numerosos estudios respecto a los resultados de las resecciones hepáticas en las metástasis de cáncer de mama (11, 12). Howlader ha sugerido que los resultados son comparables a los del cáncer colorrectal, y que esta cirugía debiera incorporarse de forma rutinaria a las guías terapéuticas del cáncer de mama metastásico (13). De todas formas, todos los estudios publicados adolecen de carecer de un brazo control, pero es de destacar que la mortalidad referida es nula y la tasa de morbilidad no es mayor del 21%, casi siempre complicaciones menores. Este perfil de seguridad es especialmente importante en este grupo de pacientes con cáncer de mama, ya que la calidad de vida, junto a la ganancia de años de supervivencia es fundamental en esta enfermedad.

La mayoría de estos estudios tratan de pacientes con metás-

Correspondencia: J. M. Álamo Martínez. Unidad de Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

tasis hepáticas aisladas y, en ocasiones, con mínima enfermedad residual extrahepática que ha respondido a quimioterapia y que es resecable.

¿Cuándo plantear la resección?

Se acepta que la cirugía presenta mejores resultados en cuanto a supervivencia cuando la enfermedad metastásica está controlada; es decir, el esquema neoadyuvancia-cirugía-adyuvancia parece ser la mejor estrategia terapéutica para la gran mayoría de los pacientes. Parece claro que la cirugía tiene el objetivo de erradicar la enfermedad macroscópica y que la hormonoterapia/quimioterapia es necesaria para eliminar la enfermedad microscópica. De hecho, se ha demostrado que la presencia de micrometástasis, células tumorales en sangre y en ganglios linfáticos, es casi constante en el cáncer de mama avanzado (14-16), por lo que la cirugía por sí sola no puede considerarse curativa. Por otro lado, la reducción de la masa tumoral reduce de forma sustancial la resistencia tumoral al tratamiento quimioterápico, un hecho que se incrementa de forma directa con el número de células neoplásicas y la duración del tratamiento.

Ni el tamaño ni el número de las lesiones, ni la resección incompleta (R1/R2), ni la presencia de adenopatías hiliares, que se da en un 33% de los pacientes, intervienen en la supervivencia, lo cual indica que la resección hepática se puede considerar como citorreductora, no como un tratamiento curativo por sí mismo sin adyuvancia.

Hasta un 70% de los pacientes presentan recurrencia local de la enfermedad tras la realización de hepatectomías, por lo que el tratamiento adyuvante está justificado (17). Con adyuvancia, esta tasa de recurrencia puede descender hasta un 50% (18).

Adam (19) identifica la respuesta a la quimioterapia preoperatoria como un factor importante de pronóstico. La presencia de respuesta radiológica a la quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía es un factor descrito como factor favorable; la quimio-resistencia supone un factor de mal pronóstico tras la cirugía (20, 21). Sin embargo, hay una importante diferencia en lo que se refiere al tipo de respuesta con respecto a las metástasis de cáncer de colon. Mientras que en los pacientes que presentaban respuesta objetiva la supervivencia es del 41%, en aquellos con estabilización de la enfermedad con la quimioterapia preoperatoria la sobrevida es únicamente del 11% a los 5 años.

El factor más claramente asociado a recidiva de la enfermedad es que la paciente tenga receptor hormonal negativo. En este aspecto, son muchos los autores que han demostrado que las metástasis hepáticas de cáncer de mama hormono-resistente es un factor predictivo negativo para la supervivencia (22-24). Pero, no obstante, también existen artículos que indican lo contrario, con índices de supervivencia menores en aquellas pacientes con cánceres sensibles a hormonoterapia y receptores positivos (25, 26).

En aquellos pacientes con tumores HER2 positivo, trastuzumab presenta una buena eficacia como tratamiento complementario (26-29), siendo éste un predictor de mejor supervivencia para algunos autores.

De manera que, por el momento, mientras la controversia permanezca sin resolver, ninguna paciente debería ser excluida de la cirugía según su estado de receptor hormonal.

Tampoco hay, en el momento actual, datos concluyentes en la literatura que permitan apoyar la exclusión de la cirugía de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama por el intervalo libre de enfermedad (30). No obstante, intervalos mayores de 12 meses (19) o 48 meses parecen asociarse a supervivencias más prolongadas (31).

No obstante, la decisión de en qué momento debe someterse a la paciente a resección quirúrgica carece por el momento de un nivel de recomendación elevado. Posiblemente, si existe respuesta radiológica y la enfermedad es extensa, la decisión de continuar con quimioterapia y/o hormonoterapia y postponer la intervención hasta que se ralentice la respuesta parece razonable. Si la enfermedad es fácilmente resecable se puede indicar la cirugía. Por contra, si no existe respuesta y la enfermedad es resecable, se debe proceder a realizar la hepatectomía, antes de que exista progresión de la enfermedad, pero si es una enfermedad extensa, con altas posibilidades de que la cirugía no sea Ro y/o la comorbilidad es importante, posiblemente la intervención quirúrgica no proporcione ningún beneficio.

¿Reducción de masa tumoral o cirugía con intención curativa?

Los datos histopatológicos que se extraen de las series publicadas son limitados. En ningún estudio publicado se han asociado peor supervivencia a variables histopatológicas como el estadio del tumor primario o la afectación de ganglios linfáticos, la extensión de la hepatectomía, o el número y el tamaño de las metástasis.

Sí se ha identificado el margen de resección como una variable asociada a la supervivencia. Hoffman et al (32) y Thelen (33) han demostrado una peor supervivencia en aquellos pacientes sometidos a una resección R1/R2 en comparación a aquellos sometidos a una extirpación Ro. No obstante, Adam (19) no observan diferencias entre resecciones Ro-R1, aunque sí con R2, publicando supervivencias de 43, 46 y 16 meses para Ro, R1 y R2 respectivamente. Elias demuestra una supervivencia media de 40 y 31 meses en resecciones Ro y R1/R2 respectivamente, aunque sin significación estadística (18).

En la experiencia comunicada por Rubino (34), sin embargo, el número de metástasis fue un factor pronóstico independiente y se correlacionó con supervivencia a 5 años. A pesar de ello, dichos autores no piensan que la multicentricidad, la bilobularidad o el tamaño de las metástasis contraindiquen la resección. En la serie de Elias (18), la extensión de la enfermedad, el tamaño máximo de las metástasis, los ganglios linfáticos positivos y la resección completa (Ro) no tuvieron un impacto pronóstico significativo en términos de sobrevida.

En la experiencia comunicada por Adam (19), las pacientes que tenían enfermedad extrahepática en el momento de la hepatectomía (ósea, ganglios perihepáticos o pequeños implantes peritoneales) tenían una sobrevida menor. No obstante, otros autores postulan que pacientes con enfermedad extra-

hepática, bien seleccionados, pueden beneficiarse de la cirugía (35, 36), sobre todo, aquellos pacientes con metástasis óseas, ya que éstas pueden tener un buen control a largo plazo con quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia, y, por otro lado, la reducción de la masa tumoral hepática puede favorecer una mayor eficacia de la quimioterapia sobre la enfermedad ósea.

Parece difícil por tanto delimitar de qué forma influye la afectación del margen de resección y la resección completa o incompleta de la enfermedad, aunque sí parece claro que la citorreducción es beneficiosa para la supervivencia, ya que las resecciones R2 parecen reducirla de forma clara. De todas formas, cumplir con el principio oncoquirúrgico de intentar una resección R0 con márgenes libres parece ser lo más adecuado si queremos procurar la curación de la paciente y, al menos, prolongar su supervivencia.

Por otro lado, posiblemente, la enfermedad ósea localizada y controlada pueda no suponer contraindicación a la hepatectomía en pacientes seleccionados, ya que, aunque la resección hepática no cura la enfermedad, sí permite un aumento en la supervivencia y un mejor control de la metástasis ósea con quimioterapia y/o radioterapia.

OTRAS TERAPIAS

Las técnicas de ablación percutánea están presentándose como una alternativa a la resección quirúrgica. Meloni publica una serie de pacientes sometidas a ablación percutánea por radiofrecuencia, con una supervivencia media de 30 meses y un 27% a los 5 años, y una tasa de progresión de la enfermedad del 25% (37).

Mack describe una técnica de termoablación intersticial por láser guiado por RNM en 232 pacientes en los que la mediana de supervivencia fue de 52 meses y 41% a los 5 años (38).

Estas técnicas parecen tener mejores resultados en tumores menores de 3 cm, aunque son necesarios más estudios para conocer si sus resultados son equiparables a las resecciones quirúrgicas. Presentan un inconveniente: hasta en un 47,6% de las pacientes con metástasis de cáncer de mama se evidencian evidencia una discordancia entre el número de lesiones objetivadas en las pruebas de imagen preoperatorias y lo que se objetiva durante el examen ecográfico intraoperatorio, por lo que a estas pacientes se estaría realizando una infraestadificación, y por tanto, una técnica no curativa al someterlas a ablación percutánea (18).

Se ha propuesto la quimioterapia intraarterial como un tratamiento también eficaz en la curación de la enfermedad metastásica hepática del cáncer de mama, e incluso en la reducción preoperatoria de las lesiones, pero son necesarios estudios randomizados que comparen esta terapia con la resección hepática para conocer su verdadera eficacia a largo plazo (39, 40).

Conclusiones

La cirugía de las metástasis de carcinoma colorrectal nos ha enseñado que la presencia de esta enfermedad, aunque indica

diseminación tumoral a distancia, no implica su no-curabilidad, con supervivencias del 40-50% a los 5 años en aquellos pacientes sometidos a hepatectomías. Quizás en la actualidad, respecto a las metástasis hepáticas del cáncer de mama, la visión de que se trata de una enfermedad que requiere tratamiento paliativo aún perdura en muchas Unidades de Patología Mamaria, pero a la luz de los artículos publicados y gracias a la gran respuesta que este tumor tiene a los diferentes agentes hormonales y quimioterápicos, podemos decir que, aunque son necesarios estudios con un mayor nivel de evidencia científica, la resección de metástasis hepáticas de cáncer de mama puede prolongar la supervivencia de estas pacientes.

Parece por tanto proponer ha resección hepática a pacientes con metástasis de cáncer de mama cuando se cumplen los siguientes supuestos:

1. Riesgo quirúrgico bajo
2. Enfermedad hepática reseccable, aunque el hallazgo intraoperatorio de irreseccabilidad no debe contraindicar la realización de una hepatectomía citorreductora
3. No enfermedad extrahepática salvo adenopatías hiliares reseccables y metástasis óseas (si éstas son controlables con radioterapia y/o quimioterapia)
4. Respuesta objetiva al tratamiento quimioterápico/hormonoterápico previo a la cirugía.
5. En pacientes añosos, la negatividad para receptores hormonales puede ser una contraindicación relativa. En pacientes jóvenes no debe interferir en la decisión.
6. Intervalo libre de enfermedad medio/largo.

En cualquier caso, la decisión debe ser individualizada para cada paciente en función de estas variables. No deben desdénarse las técnicas de ablación percutánea en aquellos pacientes inoperables o con metástasis únicas de tamaños reducidos.

Bibliografía

1. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, et al. Prognostic factors in en with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(12):2012-9
2. Lubrano J, Roman H, Tarrab S, Resch B, Marpeau L, Scotte M. Liver resection for breast cancer metastasis: Does it improve survival? *Surg Today*. 2008;38:293-9
3. Elias D, Cavalcanti A, Eggenpieler P, et al. Resection of liver metastases from noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *Am J Coll Surg* 1998;187:487-93
4. Malassagne B, Goere D, Cherqui D, Faniez PL. Surgical treatment of non-colorectal and non-endocrine liver metastases (review). *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:177-85.
5. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2004;199:31-8
6. Raab R, Nussbaum KT, Werner U, Pilchmayer R. Liver metastases in breast carcinoma. Results of partial liver resection. *Chirurg* 1996;67:234-7.
7. Seifert JC, Weigel TF, Gonner U, et al. Liver resection for breast cancer metastases. *Hepato-Gastroenterology* 1999;46:2935-40
8. Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long term survival after curative resection. *Surgery* 2000;127:383-9.

9. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, et al. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;127: 383-9
10. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, et al. Liver resections from breast cancer metastasis: results and prognosis factors after hepatic resection in 65 cases. *Ann Chir* 2001;126:413-20
11. Pockaj BA, Wasif N, Dueck A, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2419-26.
12. Singletary SE, Walsh G, Vauthey J-N, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8(3):241-51.
13. Howlader M, Heaton N, Rela M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. *Int J Surg* 2011;9(4):285-91.
14. Tsavellas G, Patel H, Aleen-Mersh TG. Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer. *Review. Br J Surg* 2001;88:1307-20.
15. Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, et al. Breast cancer cells in the blood: a pilot study. *Breast J* 1999;5:354-8.
16. Beitsch P, Clifford E. Detection of carcinoma cells in the blood of breast cancer patients. *Am J Surg* 2000;180:446-9
17. Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, et al. Hepatectomy for liver-metastases from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:510-3
18. Elias D, Maissonette F, Cabanac MD, Ouellet JF. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *The American Journal of Surgery* 185 (2003): 158-164
19. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet M, Paule B, Giachetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg.* 2006;244:897-908
20. Er O, Frye DK, Kau SW, et al. Clinical course of breast cancer patients with metastases limited to the liver treated with chemotherapy. *Cancer J* 2008;14:62-8.
21. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987;5:773-82
22. Hoffmann K, Franz C, Hinz U, et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1546-54
23. Martínez SR, Young SE, Giuliano AE, Bilchik AJ. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases. *Am J Surg* 2006;191:281-3.
24. Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J surg* 2003;185(2):158-64
25. Lubrano J, Roman H, Tarrab S, et al. Liver resection for breast cancer metastasis: does it improve survival? *Surg Today* 2008;38(4):293-9
26. Abbott D, Brouquet A, Mittendorf A, Andreou A. Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012 (Article in press)
27. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
28. Hurlley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-8.
29. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33
30. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47 Suppl 3:S6-22. The role of surgery in metastatic breast cancer. Ruiterkamp J, Ernst MF.
31. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falco M, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:155-9
32. Hoffmann K, Franz C, Hinz U, et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1546-54
33. Thelen A, Benckert C, Jonas S, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25-9
34. Rubino A, Doci R, Foteuh JC, et al. Hepatic metastases from breast cancer. *Updates Surg* 2010;62:143-8
35. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C. Can Locoregional Treatment of the Primary Tumor Improve Outcomes for Women with Stage IV Breast Cancer at Diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 11. [Epub ahead of print]
36. Le Scodan R, Stevens D, Brain E. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1375-81.
37. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, et al. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009;253(3):861-9
38. Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;233(2):400-9.
39. Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. Treatment outcome of patients with liver-only metastases from breast cancer after mastectomy: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011 Sep;137(9):1363-70.
40. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Mack MG, Zangos S, Abskharon JE, Jost A. Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(1):66-72