

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.

Resumen

El tratamiento primario del cáncer de mama metastásico es la quimioterapia y la radioterapia, mientras que la cirugía se reserva para tratar las complicaciones locales relacionadas con el tumor. Con la utilización de nuevos agentes quimioterápicos y biológicos, la supervivencia en este grupo de pacientes ha aumentado. Recientemente ha aparecido una serie de estudios retrospectivos que demuestran un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama metastásico cuando se realiza cirugía del tumor primario. Todos estos estudios nos hacen plantearnos la idea de que puede haber un grupo de pacientes con cáncer metastásico que mejoran su supervivencia si añadimos la cirugía a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia. La idea de que el tratamiento local puede tener influencia en la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama puede tener implicaciones futuras en el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

Palabras clave: *Cáncer de mama metastásico. Cirugía local. Supervivencia. Tratamiento multidisciplinario.*

SURGERY OF THE PRIMARY TUMOUR IN METASTATIC BREAST CANCER. CAN WE CONTRIBUTE TO IMPROVE SURVIVAL?

The primary treatment of metastatic breast cancer is chemotherapy and radiotherapy, while surgery is reserved for treating local complications associated with the tumour. The survival in this group of patients has increased with the use of new chemotherapy and biological agents. A series of retrospective studies have recently appeared which show an increase in the survival of patients with metastatic breast cancer when surgery has been performed on the primary tumour. All these studies led us to the idea that there could be a group of patients with metastatic cancer whose survival improves if we add surgery to the chemo- and radiotherapy. The idea that local treatment may influence survival in breast cancer patients can have implications in the future multidisciplinary management of these patients.

Key words: *Metastatic breast cancer. Local surgery. Survival. Multidisciplinary care.*

Introducción

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 sínto-

mas 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.

Sin embargo, es cierto que con las nuevas modalidades de tratamiento desarrolladas en los últimos 25 años la supervivencia media ha aumentado. Giordano et al¹ 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

Correspondencia: Dra. I.T. Rubio.
Unidad de Patología Mamaria. Hospital Materno-Infantil (4.ª planta). Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: itrubio@yahoo.com

Manuscrito recibido el 27-3-2007 y aceptado el 5-6-2007.

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 metastásico².

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 multidisciplinario³; 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.

Añadido a esto, 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.

Haremos una revisión de la influencia de la cirugía en el cáncer de mama y de las posibles nuevas indicaciones en las pacientes con metástasis.

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 radical⁴. 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 al⁵ 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 locorregional⁶.

Los ensayos clínicos NSABP B-04 y B-06 demostraron esta hipótesis. En el ensayo B-04⁷ no se encontró diferencias en la supervivencia entre los pacientes aleatorizados a una mastectomía total comparado con la mastectomía radical. A pesar de que este estudio se ha cuestionado, ya que a un tercio de las pacientes aleatorizadas a una mastectomía total se les extirpó ganglios axilares, no se ha demostrado diferencias en la supervivencia. 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^{8,9}. 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. Ésta ha sido una de las razones por las que 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. 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 aumenta la supervivencia en pacientes con ganglios positivos que han recibido quimioterapia o tamoxifeno¹⁰. 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 metastásico¹¹. 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 al¹², en el que se realizó una revisión retrospectiva de 16.023 pacientes en estadio IV al diagnóstico inicial del cáncer de mama. 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 ($p < 0,001$). La cirugía incluía la disección axilar y, de forma similar a otros estudios, ésta no contribuía de forma estadísticamente significativa a la supervivencia.

Rapiti et al¹³, 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. Los autores concluyen que la extirpación del tumor primario supone una reducción del 50% en la mortalidad por cáncer de mama comparado con las pacientes a quienes no se realizó cirugía local. Pero este incremento en la supervivencia sólo se demuestra en las pacientes a quienes se extirpa el tumor con márgenes libres. 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. De igual forma que en el estudio anterior, 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 al¹⁴ 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. El análisis multivariable demostró que una metástasis única y que no hubiera sobreexpresión de Her2 se asociaban con una mejor supervivencia. 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 al¹⁵, en una revisión retrospectiva de 9.734 pacientes con cáncer de mama metastásico, con cirugía del tumor primario en el 47% de las pacientes, 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 "resiembra" 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. Sea cual sea el mecanismo, la evidencia nos empuja a plantear una forma diferente de tratar a estos 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.

En nuestro hospital, 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.

La evidencia de estos estudios, aunque con los condicionantes de ser estudios retrospectivos, nos obliga a replantearnos el manejo de las pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico. 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.

Bibliografía

1. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004;100:44-52.
2. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2005;10:20-9.
3. Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, Shpall EJ, Cagnoni PJ, McSweeney PA. Prognostic model for relapse after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *JCO*. 2002;20:707-18.
4. Urban J. Management of operable breast cancer: the surgeon's view. *Cancer*. 1978;42:2066.
5. Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary

- dissection. Ten years result of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer*. 1983;51:1941-3.
6. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer: a personal adventure. *Cancer Res*. 1980;40:3863-74.
 7. Fisher B, Redmond D, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674-81.
 8. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;333:1456-61.
 9. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990;211:250-9.
 10. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Anderson M, et al. Post-operative radiotherapy in high risk premenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomized trial. *Lancet*. 1999;353:1641-8.
 11. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M. Does surgery unfavourable perturb the natural history of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastasis? *EJC*. 2005;41:508-15.
 12. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132:620-7.
 13. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:2743-9.
 14. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:776-82.
 15. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande A, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2187-94.