

## Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer de mama. La gran asignatura pendiente de la cirugía hepática española

Generalmente, se considera que el cáncer de mama metastásico es una enfermedad diseminada y muchos oncólogos permanecen reticentes a la hora de incluir la cirugía dentro de la estrategia de tratamiento multimodal de estos pacientes. Aunque en la recidiva del cáncer de mama los tratamientos sistémicos pueden lograr aproximadamente un 60% de respuestas, la supervivencia a largo plazo es excepcional sólo con tratamiento médico<sup>1</sup>. Sin resección hepática, la supervivencia media comunicada tras la primera aparición de metástasis hepáticas (MH) se distribuye en un intervalo que va desde 1 a 15 meses. La mayoría de estos pacientes son tratados en forma paliativa<sup>2</sup>. En este contexto, la cirugía de las MH de cáncer de mama, alentada por los resultados esperanzadores de algunos grupos pioneros, se está integrando como un recurso más dentro de una estrategia de tratamiento multimodal.

El cáncer de mama se disemina por vía hemática a los huesos en un 43%, a los pulmones y cavidad pleural en el 32%, y al hígado en, aproximadamente, el 50%. Las MH típicamente se relacionan con metástasis en otras localizaciones. Sin embargo, tras la resección curativa del cáncer de mama aparecen MH limitadas exclusivamente al hígado en el 5% de las pacientes. Este escaso porcentaje de pacientes es candidato a cirugía.

La quimioterapia intraarterial regional se ha ensayado en pacientes con MH irresecables. La alta incidencia de efectos colaterales adversos desaconseja su uso sistemático en el cáncer de mama con MH. Es probable que en el futuro haya que reevaluar el papel de la quimioterapia local en el cáncer de mama metastásico en el hígado con la utilización de las nuevas tecnologías, como las cuentas liberadoras de droga (*drug eluting beads*).

En un contexto tan desalentador, la resección hepática en pacientes con MH limitadas al hígado representa la única posibilidad curativa, aun cuando un escaso porcentaje de pacientes pueda beneficiarse de ella.

Los tres factores más importantes a considerar frente a la paciente con un cáncer de mama metastásico son el "estado" del receptor hormonal<sup>3</sup>, el intervalo libre de enfermedad y la localización de las metástasis<sup>4</sup>.

Mientras algunos estudios encontraron que el estado de receptor hormonal negativo era un factor de mal pronóstico<sup>5</sup>, otros hallaron peores resultados si el estado de receptor hormonal era positivo<sup>6</sup>. 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<sup>7,8</sup>.

En la serie de Elias et al<sup>5</sup>, la extensión de la enfermedad, el tamaño máximo de las MH, los ganglios linfáticos positivos y la resección completa (R0) no tuvieron un impacto pronóstico significativo en términos de supervivencia. En la experiencia comunicada por Lubrano et al<sup>6</sup>, sin embargo, el número de metástasis fue un factor pronóstico independiente y se correlacionó con la tasa de supervivencia a 5 años. A pesar de ello, dichos autores no piensan que la multicentricidad, la bilobularidad o el tamaño de las MH contraindiquen la resección. Todo depende si se puede lograr una resección R0.

En la experiencia comunicada por Adam et al<sup>7</sup>, las pacientes que tenían enfermedad extrahepática en el momento de la hepatectomía (ósea, ganglios perihepáticos o pequeños implantes peritoneales) tenían una supervivencia menor. No obstante, pacientes con enfermedad extrahepática, bien seleccionados, pueden beneficiarse de la cirugía.

Tampoco hay, en el momento actual, datos concluyentes en la literatura que permitan apoyar la exclusión de la cirugía de pacientes con MH de cáncer de mama por el intervalo libre de enfermedad. No obstante, intervalos mayores de 12 meses<sup>7</sup> o 48 meses conllevan supervivencia más larga<sup>2</sup>.

Definitivamente Adam et al<sup>7</sup> identificaron la respuesta a la quimioterapia preoperatoria como un factor importante de pronóstico. Sin embargo, hay una importante diferencia en lo que se refiere al tipo de respuesta con respecto a las MH de cáncer de colon. Mientras que en las pacientes que presentaban respuesta objetiva parcial la supervivencia es del 41%, en aquellas con estabilización de la enfermedad con la quimioterapia preoperatoria la supervivencia era sólo del 11% a los 5 años.

Parece que hay consenso entre los diferentes autores en que la edad menor de 50 años se relaciona con un peor pronóstico<sup>8</sup>. 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<sup>6</sup>.

Hasta el 75% de las pacientes hepatectomizadas experimentarán recidiva en una mediana de 8 meses después de la cirugía. Estos datos enfatizan la necesidad de identificar factores pronósticos que permitan una mejor selección de los pacientes que tienen mayores probabilidades de beneficiarse de este tipo de cirugía<sup>9</sup>.

Básicamente, hay dos grandes factores que explican la escasa referencia de pacientes con metástasis de cáncer de mama para evaluación quirúrgica. El primero es que la mayoría de estas pacientes tiene, además de las MH, metástasis extrahepáticas, un hallazgo que históricamente se ha considerado como una contraindicación para la cirugía. En segundo término, la percepción de que las MH de cáncer de mama conllevan muy mal pronóstico<sup>7</sup>. Subyacente a ambos factores se halla la noción de enfermedad sistémica y la idea de que de nada sirve un tratamiento local en ese contexto. Otra objeción habitualmente escuchada contra la inclusión de la cirugía en la estrategia de tratamiento multidisciplinario es el riesgo preoperatorio de estas pacientes. Actualmente, hay varias series con mortalidad perioperatoria nula<sup>7,8</sup>, con una tasa de morbilidad del 13 al 22%. Este bajo riesgo perioperatorio es otro argumento más a la hora de convencer a los oncólogos de que debemos ofrecer una posibilidad a estas pacientes.

La resección quirúrgica de las MH de cáncer de mama debería valorarse cuando se cumplen las siguientes premisas:

- Bajo riesgo quirúrgico.
- Extirpación hepática macroscópica completa.
- Ausencia de enfermedad extrahepática demostrada por tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada.
- Respuesta objetiva al tratamiento quimioterápico previo a la cirugía.
- Intervalo libre de enfermedad largo.

La idea de que la cirugía no tiene ningún papel en el tratamiento de los pacientes con cáncer con enfermedad aparentemente sistémica (cáncer de mama metastásico) ya no es válida. La indicación debe basarse más en as-

pectos técnicos (bajo riesgo quirúrgico, posibilidad de resección R0) que en criterios oncológicos<sup>5</sup>. En estos casos, el tratamiento quirúrgico puede actuar como un efectivo tratamiento adyuvante de las terapias sistémicas, ofreciendo a los pacientes beneficios en términos de sobrevivencia, así como una esperanza de cura<sup>10</sup>.

**Joan Figueras y Héctor Daniel González**

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona. España.

## Bibliografía

1. O'Reilly S, Richards M, Rubens R. Liver metastases from breast cancer: The relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer*. 1990;26:574-7.
2. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou M, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:155-9.
3. Samaan N, Buzdar A, Aldinger K. Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer*. 1981;47:554-60.
4. Piccart M, Awada A, Hamilton A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: a focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers and newly developed biologic therapies in late clinical development. ASCO's Annual Meeting, Atlanta, May 15-18, 1999. En: Perry MC, editor. Alexandria: ASCO Spring Educational Book; 1999. p. 526-39.
5. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, Ouellet J, Guinebretiere J, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg*. 2003;185:158-64.
6. 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.
7. 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.
8. Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hanninen E, Sehouli J, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol*. 2008;97:25-9.
9. Selzner M, Morse M, Vredenburg J, Meyers W, Clavien P. Liver metastases from breast cancer: Long-term survival after curative resection. *Surgery*. 2000;127:383-9.
10. Gonzalez HD, Figueras J. Effect of surgical resection of metastatic disease on immune tolerance to cancer. How a systemic disease could be controlled by a local therapy. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9:571-7.