

# El papel de la cirugía mamaria en la paciente M1.

*The role of breast surgery in M1 patients*

García Redondo M, Pareja López A, Rodríguez Alonso JM, Reina Duarte AJ

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama metastásico se considera una enfermedad incurable. En los países desarrollados se calcula que entre el 3,5 y el 7% de los cánceres de mama son metastásicos al diagnóstico. En los países en vías de desarrollo pueden representar hasta el 25% de los diagnósticos. En los últimos años se ha descubierto un grupo de pacientes con metástasis limitadas que se podrían beneficiar de un abordaje quirúrgico en combinación con la terapia sistémica. Gracias a la mejora del diagnóstico por imagen este grupo de pacientes oligometastásicas está en aumento.

**Cirugía del tumor primario:** Eliminar el tumor primario puede suponer una disminución de la carga tumoral y una sensibilización al tratamiento sistémico. Diversos estudios han puesto de manifiesto un aumento de la supervivencia en estos casos, siempre que se asocie terapia sistémica y en pacientes seleccionados.

**Cirugía de las metástasis:** La resección de las metástasis en pacientes con respuesta completa o intervalo libre de enfermedad

prolongado aumenta la supervivencia global. Se debe proponer metastasectomía en toda mujer con enfermedad M1 limitada, con edad menor de 55 años, ECOG <2, tumores RE/RP o HER2 positivos y grado favorable.

**Efecto abscopal e inmunoterapia:** El efecto abscopal permite el control local y sistémico de la enfermedad tumoral. La radiación local es capaz de mejorar la respuesta sistémica alterando los mecanismos de defensa tumorales a nivel local.

**Conclusiones:** En pacientes M1 seleccionados, la intervención sobre el tumor primario y/o sobre enfermedad metastásica limitada, puede cambiar el pronóstico global de la paciente.

**Palabras clave:** M1, Estadío IV, Oligometástasis, Cirugía en M1, Abscopal, Metastasectomía, Cirugía del tumor primario

## ABSTRACT

**Introduction:** Metastatic breast cancer is considered an incurable disease. In developed countries it is estimated that 3.5-7% of breast cancers are metastatic at diagnosis. In developing countries, they may account for up to 25% of diagnoses. In recent years, a group of patients with limited metastases has been identified who may benefit from a surgical approach in combination with systemic therapy. Thanks to

### CORRESPONDENCIA

Manuel García Redondo  
Hospital Universitario Torrecárdenas  
04009 Almería  
[m.garcia.redondo@outlook.es](mailto:m.garcia.redondo@outlook.es)

XREF

Fecha de recepción: 14-03-21  
Fecha de aceptación: 26-03-21

### CITA ESTE TRABAJO

García Redondo M, Pareja López A, Rodríguez Alonso JM, Reina Duarte AJ. El papel de la cirugía mamaria en la paciente M1. Cir Andal. 2021;32(2):145-49.DOI: 10.37351/2021322.7

improved diagnostic imaging this group of oligometastatic patients is increasing.

**Primary tumour surgery:** Removal of the primary tumour may lead to a decrease in tumour burden and sensitization to systemic therapy. Several studies have shown an increase in survival in these cases, provided that systemic therapy is associated and in selected patients.

**Metastasis surgery:** Resection of metastases in patients with complete response or prolonged disease-free interval increases overall survival. Metastasectomy should be proposed in any woman with limited M1 disease, age less than 55 years, ECOG <2, RE/RP or HER2-positive tumours and favourable grade.

**Abscopal effect and immunotherapy:** The abscopal effect allows local and systemic control of tumour disease. Local radiation can enhance the systemic response by altering tumour defence mechanisms at the local level.

**Conclusions:** In selected M1 patients, intervention on the primary tumour and/or on limited metastatic disease may change the overall prognosis of the patient.

**Key words:** M1 patient, Stage IV, oligometastatic, Surgery on M1, Abscopal, Metastasectomy, Primary tumour surgery.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico se considera una enfermedad incurable<sup>1</sup>. Aproximadamente el 3,5-7% de las pacientes con cáncer de mama se encuentran en estadio IV o M1 en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>. Este estadio puede suponer hasta el 25% de los cánceres de mama diagnosticados en los países menos desarrollados<sup>1</sup>. Se calcula que el 30-40% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama desarrollará enfermedad metastásica a distancia<sup>2,3</sup>.

La terapia sistémica ha sido el tratamiento principal para estas pacientes<sup>4,5</sup> para mejorar su expectativa y calidad de vida. Las terapias locorregionales, principalmente cirugía y radioterapia, se han utilizado clásicamente como método paliativo<sup>3,5,6</sup>.

La mediana de supervivencia en el estadio IV es de 18 a 24 meses, con una supervivencia a los 5 años del 5 al 20%<sup>7</sup>. Estudios recientes afirman que la mediana de la supervivencia global oscila entre los 8 meses y los 4 años. En la práctica clínica se pueden encontrar pacientes que logran una respuesta completa al tratamiento quimioterápico, permaneciendo libres de enfermedad incluso después de 20 años<sup>2</sup>. Se han identificado subconjuntos que presentan enfermedad metastásica limitada, a veces confinada a una sola lesión<sup>6</sup>.

Antes de profundizar en estas características y en la biología tumoral debemos poner un marco histórico para la teoría metastásica. En 1894 Halstead propuso una teoría anatómica en la que el cáncer era una enfermedad que se extendía directamente desde el tumor primario hasta los linfáticos regionales<sup>8</sup>. Esto derivó en intervenciones con escisiones radicales intentando eliminar cualquier resto tumoral<sup>9</sup>. Posteriormente se desarrolló la teoría sistémica, acuñada primero por Keynes y adaptada por Fisher, en ella se habla de enfermedad sistémica desde el principio, antes incluso de

aparecer cualquier síntoma. El tumor se convierte en una expresión más de la enfermedad<sup>10</sup>.

Entre finales del siglo XIX y mediados del XX surgieron algunos casos en los que la resección de una metástasis única suponía un aumento de la esperanza de vida del paciente<sup>11</sup>. En 1994, Hellman publicó su hipótesis del espectro de propagación<sup>5</sup>. Esta afirmaba que muchos cánceres permanecen limitados, otros son metastásicos desde el principio y el resto progresan desde un estado localizado hasta su diseminación.

En 1995, Hellman y Weichselbaum postularon la teoría de las oligometástasis. Un estado intermedio entre la enfermedad localizada y la enfermedad metastásica, caracterizada por un número limitado de metástasis<sup>12</sup>. La literatura no es exacta respecto al número que las define, aunque, como norma general, se considera oligometastasis la presencia de menos de 5, afectando como máximo a 2 órganos<sup>5</sup>.

En el año 2020 la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) junto con la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) elaboraron un consenso para la caracterización y clasificación de las oligometastasis. Las definen como la presencia de un número limitado de neoplasias (2-5) que pueden ser controladas a nivel local con terapias exérecitas y/o ablativas<sup>13</sup>.

Gracias al cribado y a la mejora del diagnóstico por imagen la incidencia de la enfermedad oligometastásica está aumentando<sup>3</sup>. Cada vez más estudios sugieren que el tratamiento local definitivo con cirugía o radioterapia a altas dosis en los focos de metástasis puede conferir una mejora en la calidad de vida e incluso mayor supervivencia en estas pacientes<sup>4</sup>. Es importante tener en cuenta, en cada caso, la biología tumoral, la carga neoplásica, la localización del foco metastásico y las características de cada enferma.

En los últimos años está aumentando el interés por terapias agresivas contra las metástasis, ya que se demostró que el 25% de las mujeres con enfermedad metastásica limitada tratadas con intención curativa consiguen una larga supervivencia libre de enfermedad<sup>5</sup>.

La eliminación de las metástasis con intención curativa puede aumentar la eficacia de la terapia sistémica, mejorar los resultados y conferir tiempo libre de enfermedad prolongada. Además, en el contexto de las nuevas terapias sistémicas dirigidas y la inmunoterapia, capaces de eliminar micrometástasis, una terapia conjunta con la cirugía de las metástasis limitadas puede prolongar la supervivencia<sup>3,5</sup>.

## CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

Más del 50% de los casos de cáncer de mama metastásico al diagnóstico, son tumores T1 y T3 localmente resecables<sup>14</sup>. El papel del tratamiento locorregional en estadio IV no está claro y es un tema de debate<sup>7</sup>.

Abordaremos el tema de la cirugía del tumor primario en el cáncer de mama metastásico exponiendo primero los puntos favorables a la realización de la cirugía. Tras ellas, se comentarán las limitaciones que nos desaconsejan la intervención quirúrgica.

### **Disminución de la carga tumoral y quimiorresistencia.**

La escisión quirúrgica del tumor primario en pacientes con enfermedad diseminada es debatible. Al resear el foco primario teóricamente podríamos disminuir o ralentizar la propagación metastásica<sup>14</sup>. Asimismo, reducir la carga tumoral supone evitar la secreción de proteínas y factores de crecimiento como TNF, TGF-beta, VEGF-A, proteína lisina 6-oxidasasa... dificultando así el crecimiento tumoral de las células neoplásicas residuales<sup>1</sup>. Eliminando el tumor primario también se puede mejorar la sensibilidad al tratamiento sistémico, puesto que eliminamos el posible foco necrótico, lugar poco accesible a la quimioterapia y centro de la quimiorresistencia<sup>1,14</sup>.

### **Respuesta tumoral. Factores pronósticos.**

Existe una bibliografía reducida para abordar este tema. Respecto a estudios prospectivos, un estudio aleatorizado turco<sup>15</sup> (MF07-01) comparó recibir terapia sistémica en monoterapia o recibir tratamiento locorregional previo. En los primeros 3 años de seguimiento, la tasa de supervivencia fue similar en ambos grupos. Sin embargo, a los 5 años la mediana de supervivencia en las pacientes que recibieron cirugía fue mayor que la del grupo que recibió terapia sistémica (46 meses frente a 37 meses)<sup>1,5,15</sup>.

El ensayo de fase 3 ECOG E2108, realizado para resolver datos contradictorios de estudios aleatorizados anteriores, ha encontrado que la cirugía y la radiación después de la terapia sistémica inicial no mejoran la supervivencia general de las mujeres que presentan por primera vez cáncer de mama metastásico<sup>5</sup>. Sin embargo, la recurrencia local a los 3 años fue significativamente mayor en el grupo sometido a terapia sistémica solamente<sup>5,16</sup>.

En el estudio retrospectivo realizado por Chen et al.<sup>17</sup> se evidencia un aumento de la supervivencia en las pacientes que reciben tratamiento local frente a las que no lo reciben. Alcanzando una tasa de supervivencia global a los 3 años del 66,4% frente al 34,4%. Se demostró también que las pacientes que más se benefician de la terapia local son las que poseen el subtipo HER2, seguidas de las que tienen cáncer tipo Luminal. Por otro lado, en el subtipo triple negativo no aportó nada<sup>17</sup>.

En la mayoría de los estudios retrospectivos se muestra un aumento de la supervivencia al realizar la cirugía del tumor primario en los pacientes con cáncer de mama en estadio IV. Esto lo ponen de manifiesto tanto Yip en su revisión<sup>1</sup> como Díaz de la Novalen su artículo<sup>7</sup>.

Un estudio realizado en el H.U. La Paz de Madrid<sup>7</sup> evidencia que el tratamiento locorregional en pacientes con cáncer de mama metastásico seleccionadas mejoró significativamente la supervivencia. Sugiere también que la edad, el grado tumoral, los marcadores y el tipo histológico, no deberían suponer en cualquier caso una limitación al tratamiento locorregional, que debe ser considerado siempre en combinación con la terapia sistémica<sup>7</sup>.

Los tumores que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) parecen responder mejor a la terapia locorregional de la enfermedad oligometastásica asociada a terapia sistémica. Le siguen las denominadas neoplasias luminales A y B<sup>1,4,5,7,17</sup>. Pacientes menores de 55 años, con un buen estado general

<sup>1,4,5</sup> y pacientes con metástasis óseas solitarias se benefician más de la resección quirúrgica<sup>1,4,5,7</sup>.

### **Limitaciones**

Respecto a las limitaciones de la cirugía del tumor primario en el cáncer de mama metastásico, comenzaremos por la influencia de la biología tumoral. La neoplasia primaria es una fuente de producción de factores antiangiogénicos e inhibidores del factor de crecimiento. Su extirpación puede producir una recaída acelerada y proliferación metastásica a distancia. Aunque este aumento de la angiogénesis en los lugares distantes puede aumentar la quimiosensibilidad en las metástasis<sup>1,14</sup>. La liberación de factores de crecimiento relacionados e inmunosupresión relativa ocasionada por la intervención quirúrgica y la anestesia también se deben tener en cuenta<sup>14</sup>. De hecho, algunos estudios han demostrado que la extirpación del tumor primario propicia la aparición de metástasis y, por lo tanto, una peor supervivencia<sup>1</sup>.

La presencia de metástasis viscerales, incluido hígado, pulmón y cerebro, es un factor independiente asociado a una peor supervivencia. Afirmando algunos autores que puede ser uno de los factores para tener en cuenta a la hora de considerar la cirugía<sup>17</sup>.

Otra de las limitaciones es la habilidad del cirujano, ya que se ha demostrado que la presencia de márgenes quirúrgicos negativos en el tumor primario se asocia a un mejor pronóstico<sup>1,4,7,14</sup>. La cirugía no aporta ningún beneficio si los márgenes están afectados<sup>14</sup>.

## **CIRUGÍA DE LA METÁSTASIS**

Se ha descrito la cirugía de las oligometástasis en la literatura quirúrgica, incluyendo resecciones de metástasis hepáticas, pulmonares, suprarrenales y cerebrales. Estas grandes series demostraron un control de la enfermedad y una supervivencia a largo plazo mejor de lo esperado<sup>5</sup>.

Como norma general la resección de las metástasis en pacientes con respuesta completa o enfermedad estable con terapia sistémica aumenta la supervivencia global de las pacientes<sup>5</sup>. Actualmente las tasas de metastasectomía han aumentado en todos los tipos de cáncer<sup>6,9</sup>.

### **Metástasis hepática**

Respecto a la metastasectomía hepática, su papel en el cáncer de mama está poco reconocido. En series antiguas se obtuvieron resultados muy variables respecto a la supervivencia global. En las series donde la metastasectomía hepática aportó beneficio, los grupos estaban seleccionados cuidadosamente, representando menos del 1% de las pacientes con cáncer de mama metastásico<sup>14</sup>. Posteriormente se estudió la influencia de la resección completa en la metastasectomía hepática. La tasa de supervivencia global a los 5 años en el grupo R0 fue del 38%, mientras que para el grupo de resecciones incompletas fue del 18%<sup>2</sup>. También se evidenció un aumento de la supervivencia en las pacientes que previamente lograron una respuesta completa a la quimioterapia o una respuesta parcial y tratamiento sistémico adicional tras la cirugía<sup>2,11</sup>. En metástasis hepáticas únicas y menores de 3 centímetros hay que

tener en cuenta que la ablación con radiofrecuencia aporta ventajas frente a la cirugía<sup>18</sup>.

### **Metástasis pulmonar.**

La resección completa de las metástasis pulmonares aporta mayor supervivencia a los 5 años<sup>5</sup>. Las pacientes con intervalos libres de enfermedad más largos, resecciones completas y menos metástasis tuvieron una mejor supervivencia global. En uno de los mayores análisis retrospectivos de pacientes con cáncer de mama, se observó que, en mujeres con una única metástasis completamente resecada y un intervalo libre de enfermedad superior a 36 meses, la supervivencia global a 5 años fue del 50%. En comparación con el 13% de supervivencia global observado en aquellas con múltiples metástasis y un intervalo libre de enfermedad inferior a 36 meses<sup>2,11,18</sup>.

## **EFFECTO ABCOPAL E INMUNOTERAPIA**

Desde que fue descrito por primera vez en 1953, por Mole, el efecto abscopal se ha detectado en carcinomas renales, melanomas, linfomas, hepatocarcinomas y otros tipos de tumores, incluido el cáncer de mama. Este efecto define la capacidad que tiene la radiación localizada para desencadenar efectos antitumorales sistémicos (a distancia). Durante los últimos 50 años, los informes sobre el efecto abscopal han sido relativamente raros. Sin embargo, con el desarrollo continuo y el uso de estrategias de inmunoterapia que incorporan radioterapia con inmunomoduladores dirigidos y bloqueo de puntos de control inmunológico, el efecto abscopal es cada vez más relevante en tumores inmunogénicos como el cáncer de mama<sup>19</sup>.

Los estudios de Oncología Radioterápica asociada a Inmunoterapia nos han permitido conocer que la radiación es capaz de reprogramar el microentorno tumoral revirtiendo ciertos mecanismos de que las células tumorales generan para escapar de la respuesta inmune del paciente. La radiación puede inducir la liberación de citocinas y quimiocinas. Estas últimas son pequeñas proteínas que actúan como quimioatrayentes, que juegan un papel vital en la migración celular a través de las vénulas de la sangre hacia los tejidos y viceversa. Asimismo, la terapia radiactiva puede inducir la infiltración de leucocitos en las células tumorales mejorando, en resumen, la respuesta antitumoral sistémica<sup>20</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La cirugía del tumor primario en el cáncer metastásico debe plantearse como un tratamiento complementario en pacientes con muy buena respuesta a la terapia sistémica. Se debe ofrecer siempre que se puedan garantizar unos márgenes exérecicos libres de enfermedad tumoral.

Se debe proponer metastasectomía a toda mujer que tenga una enfermedad M1 limitada (especialmente si afecta al hígado), edad menor de 55 años, ECOG <2, pacientes con tumores RE/RP o HER2 positivos y grado histológico favorable. También debería plantearse en toda paciente con intervalo libre de enfermedad prolongado, mayor de 2 años en el caso de hígado y pulmón.

La intervención en pacientes M1 sobre el tumor primario y/o sobre enfermedad metastásica limitada, en casos seleccionados con

una carga tumoral reducida, puede cambiar el pronóstico global de la paciente.

La explotación del efecto abscopal en el cáncer de mama es intrigante, ya que permite el control tanto local como sistémico de la carga de enfermedad tumoral. Con el desarrollo de nuevas inmunoterapias que mejoran aún más la respuesta inmune, es probable que la respuesta abscopal se vuelva más significativa desde el punto de vista clínico. Los desafíos actuales incluyen optimizar las dosis de radiación para maximizar la estimulación inmunológica, determinar la secuencia de radiación más favorable, definir la combinación óptima de moléculas inmunoestimuladoras para usar junto con la radiación y neutralizar aún más los elementos inmunosupresores que acompañan a la radioterapia.

Tanto el tumor primario con los focos oligometastásicos en pacientes M1 con buena respuesta al tratamiento sistémico, suponen una oportunidad para mejorar el pronóstico de la enfermedad mediante la exéresis de poblaciones tumorales en ocasiones aisladas por escasa vascularización, necrosis o incluso abscesificación. La intervención quirúrgica dirigida a dichos focos tumorales puede tener una importante implicación en el pronóstico de la enfermedad.

Es necesario plantear estas pacientes en un comité multidisciplinar que permite coordinar estrategias conjuntas que combinen cuantos medios dispongamos para mejorar la supervivencia y calidad de vida de nuestras pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Yip C-H. Palliation and breast cancer. *J Surg Oncol.* 2017;115(5):538-43.
2. Kwapisz D. Oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2019;26(2):138-46.
3. Ridouani F, Solomon SB, Bryce Y, Bromberg JF, Sofocleous CT, Deipolyi AR. Predictors of progression-free survival and local tumor control after percutaneous thermal ablation of oligometastatic breast cancer: Retrospective study. *J VascIntervRadiol.* 2020;31(8):1201-9.
4. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. 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;84(1):39-45.
5. Kent CL, McDuff SGR, Salama JK. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?-a narrative review. *Ann PalliatMed.* 2020;9(6):62-62.
6. Nguyen DHA, Truong PT, Walter CV, Hayashi E, Christie JL, Alexander C. Limited M1 disease: a significant prognostic factor for stage IV breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):3028-34.
7. Díaz de la Noval B, Frías Aldegue L, Ángeles Leal García M, García López E, Díaz Almirón M, Herrera de la Muela M. Increasing survival of metastatic breast cancer through locoregional surgery. *Minerva Ginecol.* 2018;70(1):44-52.
8. Halstead W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1-19.

9. Salama JK, Chmura SJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 2014;41(6):790–7.
10. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res*. 1980;40:3863–3874.
11. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;e8–15.
12. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8–10.
13. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):e18–28.
14. Paganí O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):456–63.
15. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlık H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol*. 2016;34(15\_suppl):1005–1005.
16. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol*. 2020;38(18\_suppl):LBA2–LBA2.
17. Chen P-Y, Cheng SH-C, Hung C-F, Yu B-L, Chen C-M. Locoregional therapy in luminal-like and HER2-enriched patients with de novo stage IV breast cancer. *Springerplus*. 2013;2(1):589.
18. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *BreastCancer*. 2012;19(3):218–37.
19. Hu ZI, McArthur HL, Ho AY. The Abscopal Effect of Radiation Therapy: What Is It and How Can We Use It in Breast Cancer? *Curr Breast Cancer Rep*. 2017;9(1):45–51.
20. Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):104.