

CIRUGÍA LUEGO DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE

Monica Morrow

Voy a hablar de un área no controversial de la cirugía, después de la terapia neoadyuvante. Quería comenzar con algunos puntos con los cuales podríamos coincidir. Cuando hablo de terapia neoadyuvante, me refiero a los cánceres que son operables, no en aquellos que no se pueden operar. Estoy hablando de la terapia para bajar el estadio en aquellos cánceres que son quirúrgicos. Lo que sabemos y podemos estar de acuerdo es que no tiene ventaja o desventaja dar la quimioterapia de manera preoperatoria, si lo comparamos con el posoperatorio. Esto va a permitir bajar el estadio tumoral de grandes tumores, que requerirían, de otro modo, mastectomía si fueran operados de entrada. También sabemos que la respuesta patológica se correlaciona con la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad. Sabemos que esto requiere un enfoque multidisciplinario desde el principio.

Si consideramos las preguntas principales que nos deberíamos hacer desde el punto de vista quirúrgico serían: ¿Quién debería recibir esta terapia? ¿Quién nunca sería candidata para este tipo de terapia? ¿Quién va a responder de las pacientes seleccionadas? ¿Cuál es el tiempo correcto para hacer la biopsia del ganglio centinela? ¿Qué extensión tiene que tener la cirugía?

Si miramos los ensayos clínicos de la terapia conservadora de cáncer de mama, con la quimioterapia antes de la cirugía, el porcentaje de pacientes que pudieron mantener su glándula mamaria no fue muy importante. En promedio, sólo un 10% más de pacientes, en el grupo de la quimioterapia, pudieron tener la conservación de su glándula mamaria. Por supuesto esto es

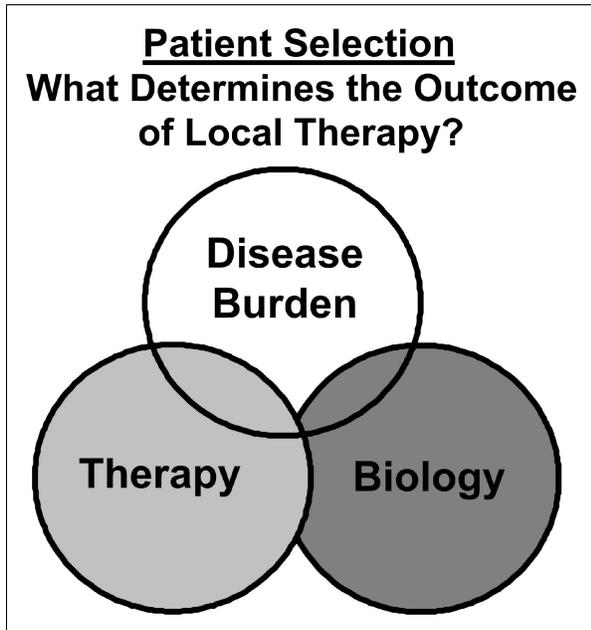
porque muchas de las pacientes que fueron incluidas en estos ensayos clínicos ya eran candidatas a la cirugía conservadora de mama, entonces no se iban a beneficiar por la quimioterapia en primer lugar.

Si vamos al subgrupo de pacientes que los cirujanos creían que necesitaban una mastectomía, y mirar qué cantidad de ellas tuvo la cirugía conservadora, vemos que este número es casi de un 27%, en el estudio del NSABP B-18 y del 23% en el de EORTC; estos estudios son de primera generación.

Hay un discreto incremento de la cirugía conservadora, y para realizarla tienen que tener una respuesta patológica completa o una gran reducción del volumen tumoral. En las pacientes no seleccionadas que reciben quimioterapia con ACT sabemos que un 26% va a tener una respuesta patológica completa; y si tienen Herceptin más quimioterapia este número sube a un 60%. Pero también tenemos un problema en la capacidad para evaluar una respuesta confiable, porque a veces tenemos fibrosis presente en la glándula mamaria y tenemos un examen físico que es anormal, así como las imágenes.

El modelo que muestra el Cuadro 1 establece lo que determina el resultado la terapia local. Es una combinación de carga de la enfermedad, la biología y el tratamiento, todos juntos. Si lo ponemos en el contexto de la terapia neoadyuvante, primero tenemos que identificar algunas pacientes que no se van a beneficiar de la neoadyuvancia, porque la carga de enfermedad que tienen es muy grande. En esta categoría están: las pacientes que tengan cáncer multicéntrico

Chief, Breast Surgery Service.
Anne Burnett Windfohr Chair of Clinical Oncology.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.



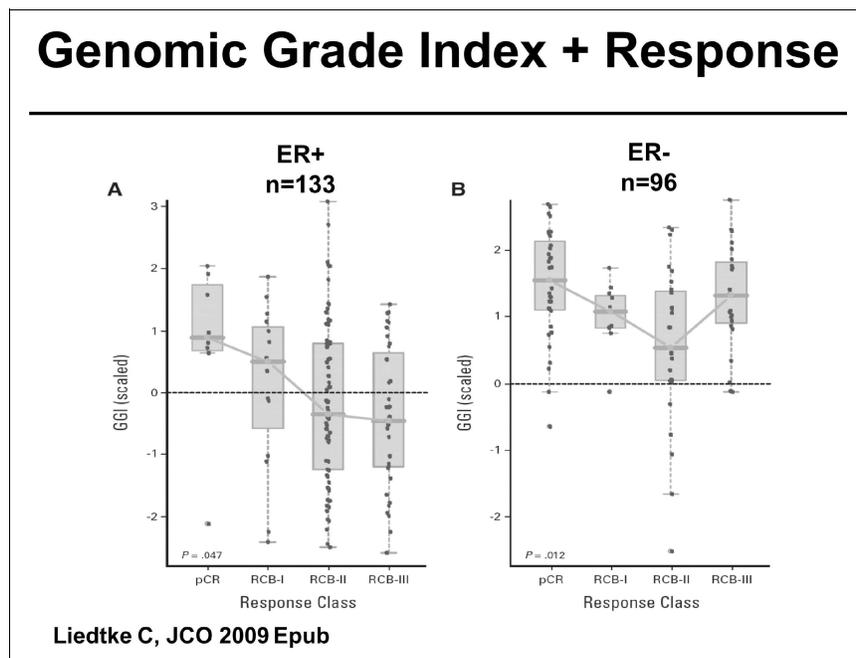
Cuadro 1

(que van a seguir teniendo este tipo de tumor después de la terapia neoadyuvante); aquellas que tengan un componente intraductal extensi-

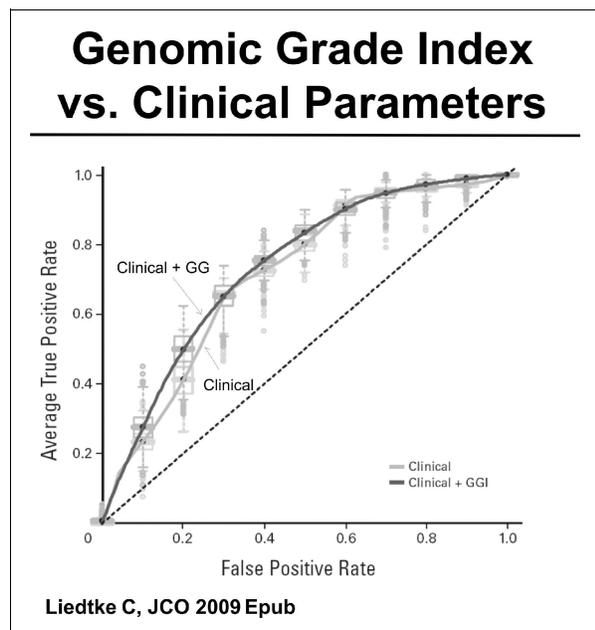
vo que no va a responder a la quimioterapia; aquellas que tengan calcificaciones difusas (con una mamografía anormal) y calcificaciones indeterminadas, donde las calcificaciones no van a desaparecer y no se puede seguir a estas pacientes. Éstas son las mujeres que nunca van a ser las candidatas adecuadas para tener la terapia neoadyuvante. La paciente ideal para la neoadyuvancia, es la que tenga un cáncer unicéntrico, que sea grande con relación al tamaño de la glándula mamaria.

En lo que yo llamo la vieja biología, hemos aprendido a seleccionar las pacientes que pueden reaccionar o dar respuesta a la neoadyuvancia. Son las que tienen carcinoma ductal infiltrante, en vez de lobulillar, tumores de alto grado, receptores negativos y que sobreexpresen HER-2. Por supuesto, estos no son factores independientes, muchas veces están interrelacionados muy íntimamente unos con otros.

¿Las predicciones moleculares mejoran la identificación de las pacientes que pueden llegar a tener una respuesta patológica completa con



Cuadro 2



Cuadro 3

la neoadyuvancia? Miremos al grado genómico. Resulta que no hay un correlato molecular para el grado histológico 2, pero hay correlato para el grado histológico 1 y para el 3 (Cuadro 2). Pero lo que nosotros llamamos grado 2 divide hacia el grado 1 o hacia el grado 3, porque no tiene un verdadero correlato. Este estudio usó el grado genómico como una predicción de la respuesta a la quimioterapia. En el gráfico A con una tasa genómica más alta, tienen la respuesta patológica completa a la menor respuesta. Lo que se observa es que para receptores de estrógeno positivos y una tasa genómica alta, se llegaba a tener una respuesta completa. En el otro grupo esto no era tan bueno, estamos hablando de las pacientes con receptores de estrógeno negativos.

Pero sí preguntamos, qué nos agrega esto a lo que actualmente sabemos desde los parámetros convencionales. Absolutamente nada, es la respuesta. Es un modo muy caro de seguir tratando de aclarar cosas cuando no nos agrega nada. El Cuadro 3 muestra dos curvas que están totalmente superpuestas en términos de la capa-

Rates of pCR by Molecular Subtype

Subtype	Markers	N	% pCR
Luminal A/B	ER+, HER2-	30	7
Normal breast-like	ER+, HER2-	10	0
HER2+	ER-, HER2+	20	45
Basal	ER-, PR-, HER2-	22	45

Variables	AUC
Clin+path	0.84
Clin+molecular	0.82
Clin, path+molecular	0.89

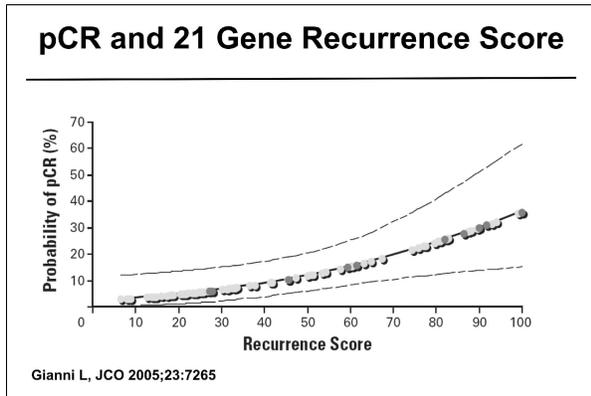
Rouzier R, Clin Cancer Res 2005;11:5678

Cuadro 4

cidad de predecir qué pacientes van a tener una respuesta completa.

Si nos referimos a los tipos moleculares, y en especial a subtipos determinados por *gene array*, vemos que las pacientes que tienen tumores luminal A y B tienen una respuesta patológica muy baja, sólo del 7% (Cuadro 4). Esto no nos sorprende porque sabemos que los cánceres con receptores de estrógeno positivos, tienen este tipo de comportamiento, y estos cánceres luminal A y B son positivos. En los grupos HER-2 y basal tenemos una alta respuesta, de casi 45%. Pero nuevamente, si vemos en qué estamos gastando el tiempo y el dinero en hacer este *gene array*, sabemos que es información que ya tenemos, entonces no estamos agregando demasiado. El área por debajo de la curva de 100% sería la prueba perfecta. Los parámetros clínicos y patológicos en el área por debajo de la curva son de 0,84; si vamos a lo clínico y molecular, el resultado es de 0,82, un poco peor. Cuando juntamos los tres (clínico, patológico y molecular) es de 0,89.

Finalmente, otra cosa que se ha hecho fue mirar el valor de recurrencia del gen 21, para ver si esto predice de alguna manera la respuesta completa (Cuadro 5). Ustedes ven que tienen un valor de recurrencia que va aumentando. A medida que sube este valor, la posibilidad de la respuesta completa total también aumenta. Co-



Cuadro 5

mo ven está muy influenciado por la sobreexpresión del HER-2 y otros parámetros de proliferación, pero ustedes seguramente ya se hubieran dado cuenta de esto.

Para hacer un resumen de la selección de pacientes, decimos que es una combinación de morfología y de marcadores. Si ustedes tienen una paciente con un tumor unicéntrico, receptores de estrógeno negativos, HER-2 positivo, con un alto grado histológico y marcadores de proliferación aumentados (como el Ki67), estas pacientes son buenas candidatas para tener un enfoque desde la neoadyuvancia. Por otro lado, si es un tumor unicéntrico, con receptores de estrógeno positivos, baja tasa de proliferación y bajo grado, no van a tener mucha respuesta con la neoadyuvancia; son candidatas para tener una terapia neoadyuvante, pero endocrina. Si tenemos tumores multicéntricos o tienen un gran componente intraductal extensivo, sin importar el resto de los parámetros, estas pacientes van a requerir mastectomía. Si lo que tenemos es una amenaza de las pacientes (si ellas mismas han decidido que quieren tener una mastectomía), no hay ningún beneficio de ofrecerles una neoadyuvancia; lo único que hace es confundir las decisiones posoperatorias con respecto a la radioterapia en especial.

En el 2008, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos tuvo una conferencia sobre el

Estado de la Ciencia, con respecto a la quimioterapia preoperatoria para el carcinoma de mama. Determinaron que era crítico que todas las pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria fueran estadificadas de manera correcta y cuantificadas de manera exacta en cuanto a la extensión de la enfermedad original. El control local/regional después de la terapia neoadyuvante se relaciona con el grado de respuesta que uno tiene, pero también con el estadio de la enfermedad con el cual empezó la paciente.

Eso nos lleva a otra pregunta, ¿biopsia de ganglio centinela, además de la quimioterapia? Lo que tenemos que pensar es que los ganglios linfáticos son un poco difíciles, porque en este contexto la terapia sistémica ya se ha decidido; entonces, le van a dar a la paciente el mejor tratamiento para un curso completo, igual que si se la estuvieran tratando con la terapia adyuvante. Sin embargo, las decisiones en cuanto a la radioterapia y la cirugía pueden depender de lo que se extiende en el momento del diagnóstico y después de la terapia neoadyuvante.

La estadificación de los ganglios previa a la terapia, requiere examen físico y ecografía. En pacientes que tienen ganglios normales la sensibilidad para detectar las metástasis pequeñas es muy baja con este estudio, pero si se identifican ganglios patológicos, éstos deberían ser punzados con aguja fina, para confirmar la presencia de enfermedad metastásica. Otros estudios de investigación como la resonancia magnética o el PET scan, son de investigación y se asocian con falsos positivos. En consecuencia, no se pueden utilizar para definir si se hace la biopsia del ganglio centinela y la punción preoperatoria.

¿Qué beneficios podemos tener del tratamiento con biopsia del ganglio centinela? Podemos evaluar de modo exacto el estado inicial de los ganglios. Puede afectar la planificación de la radioterapia de estos ganglios; y no sabemos mucho más. Por otro lado, la biopsia del ganglio centinela después de la terapia, lo que hace es

Sentinel Node Timing: Meta-analyses of Results				
sentinel node biopsy timing	Mapping success	False negative rate	Number of patients	Study period
De novo (Giuliano)	96.4%	7%	8,059	1970-2003*
Post systemic therapy (Kelly)	89.6%	8.4%	1,799	2000-2007

Reports since 2003 include and additional ~10,000 women with mapping success > 96% & false negative rate 5-10%

Cuadro 6

Neoadjuvant and SLN SLN After Chemo		
SLN biopsy after preop chemo AND with backup ALND	Success (SLN found) % (95% CI)	Sensitivity (SLN+/Axilla+) % (95% CI)
Meta-analysis 21 studies 1273 patients	91% (88-94)	88% (84-91) false negative rate 12%

Xing Y et.al. Brit J Surg 2006;93:539-546

Cuadro 7

salvarnos de que se hagan dos operaciones en las pacientes; hayan tenido una respuesta patológica completa en el ganglio o en la glándula mamaria. Disminuye el número de mujeres que necesitan disección de la axila.

En pacientes que tienen carcinomas grado T4, inflamatorios o inoperables, no se puede hacer una biopsia del ganglio centinela de rutina, dicen que no es exacto. Esto se aplica a mujeres que tienen estadio I, II o IIIA.

Si observamos la exactitud de la biopsia del ganglio centinela respecto a los tiempos vemos el Cuadro 6, donde aparecen dos metaanálisis. El de Giuliano es en la biopsia de *novo*, en la ausencia de quimioterapia en 8.000 pacientes. Se identificó un 96,4% de las veces y los falsos negativos fueron de un 7%. Desde que se publi-

Sentinel Node Success Post Neoadjuvant Therapy				
Author, year	N	% pN1	Detection rate	False neg rate
Mamounas, 2004	428	41	85%	11%
Tausch, 2006	169	45	85%	8%
Kinoshita, 2007	106	38	93%	10%
Yu, 2007	127	54	91%	10%
Classe, 2009	195	27	90%	11%

25 studies, 1692 patients (from Classe, JCO 2009)

Cuadro 8

có este estudio, se incluyeron otros informes de 10.000 mujeres más, donde tuvieron mapeos exitosos. La tasa de éxitos es superior al 96%, mientras la de falsos negativos es entre un 5% y 10%. Por otro lado, si miramos la biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia, se observa un metaanálisis que compromete a 1.800 pacientes. La tasa de éxito es de casi 90% y la tasa de falsos negativos bastante similar.

En el Cuadro 7 se observa otra muestra de pacientes con 12.000 casos. Tasa de éxitos 91% y falsos negativos 12%.

Mirando un poco más en detalle algunos de los estudios más recientemente publicados, sobre biopsia de ganglio centinela después de la quimioterapia (Cuadro 8), el estudio de Mamounas nos muestra que la detección del ganglio centinela fue sólo del 85%; pero todavía eran curvas de aprendizaje. Este estudio fue hecho en el momento donde todavía estábamos aprendiendo bastante acerca de la técnica correcta para hacer la biopsia del ganglio centinela. Si bajan en la lista y observan los estudios más recientes podrán ver que las tasas de detección siguen subiendo, mientras que los falsos negativos se mantienen alrededor del 10%, que aproximadamente es una tasa homogénea cuando miramos los estudios que se han realizado de modo multicéntrico.

Una de las preguntas que no tiene respuesta

Timing of SN Biopsy			
MD Anderson n = 3746 T1-T3			
	SN First	CTX First	
% SN ID	98.7%	97.4%	
False negative	4.2% (23/542)	5.9% (5/84)	
Positive nodes			
T2	36.5%	20.5%	P < .0001
T3	51.4%	30.4%	P < .04

* No difference LRR

Hunt K, Am Surgical 2009

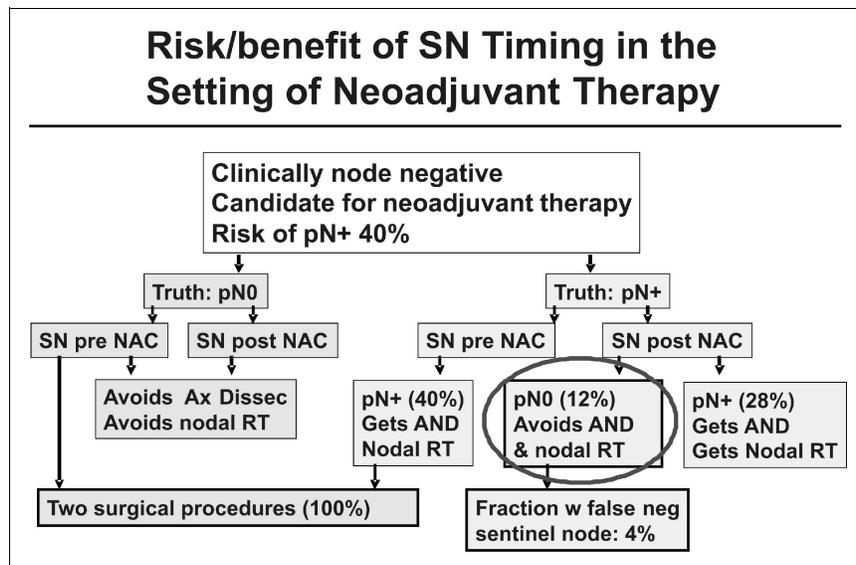
Cuadro 9

acerca de la biopsia del ganglio centinela después de la terapia neoadyuvante es, ¿cómo va a ser el control local? El Cuadro 9 muestra un estudio del M. D. Anderson, que fue presentado a principios de este año. Nos dio una información bastante importante acerca de estas preguntas. Ellos tuvieron 3.800 pacientes aproximadamente. La identificación del ganglio centinela en manos de cirujanos experimentados fue del 98% o 99%, haya sido antes o después de la quimioterapia. La mayoría de estas pacientes no han tenido una disección axilar, si este ganglio cen-

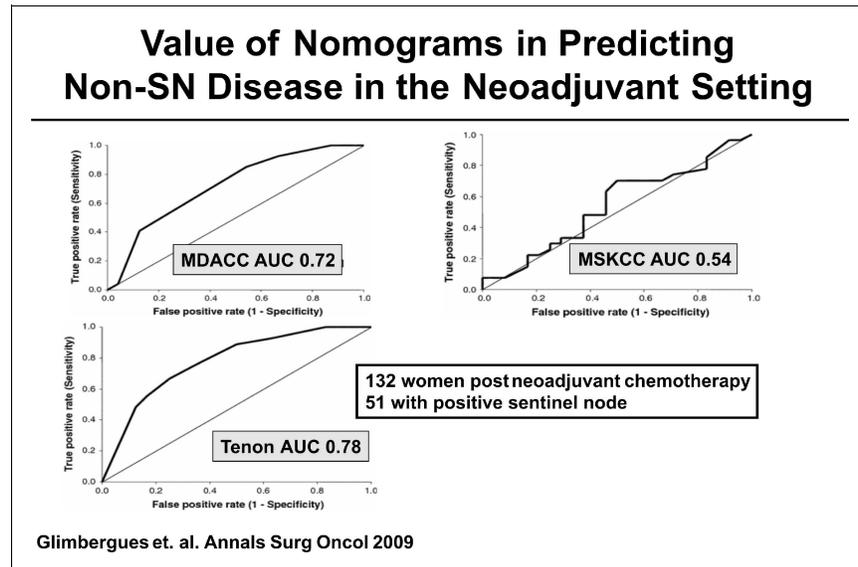
tinela era negativo; pero en aquellas que tuvieron la disección vieron que la tasa de falsos negativos fue muy similar. Hubo una disminución de la estadificación de la axila y no hubo diferencia en la recurrencia local/regional en las axilas que tuvieron fallas diagnósticas en primer momento, en la quimioterapia o en la biopsia.

Entonces, ¿cuán frecuentemente el estadio de los ganglios cambia después de la terapia neoadyuvante?, y ¿las pacientes que eran positivas se van a convertir en negativas? En la medida que los tratamientos mejoran, estos números pueden mejorar o pueden quedar de la misma manera.

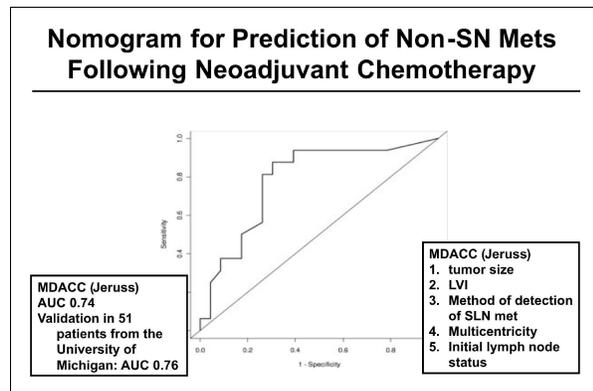
Si reunimos todo esto y nos fijamos cuál es el riesgo de mi paciente de hacerle una biopsia de ganglio centinela después de la terapia neoadyuvante, es verificar que me equivoque de estadio. El Cuadro 10 muestra un ejemplo teórico de una paciente ganglio negativo que en base al tamaño del tumor tiene un riesgo de tener ganglios positivos de alrededor del 40%. Supongamos que si realmente tiene ganglios negativos, le hagan la biopsia del centinela pre- o post- neoadyuvancia; es igual, lo mismo van a tener la



Cuadro 10



Cuadro 11



Cuadro 12

respuesta correcta. Pero van a haber sometido al 100% de estas pacientes a dos cirugías. Si, por otro lado, la paciente tiene ganglios positivos y le hacen la biopsia del centinela pre-neoadyuvancia, van a identificar correctamente a todas ellas. Luego pueden ser tratadas con linfadenectomía y radioterapia, según sea necesario. Por otro lado, si le dan quimioterapia primero, estiman que hay un 12% de tasa de falsos negativos. Evitan la linfadenectomía y la radioterapia, y si se fijan en qué se traduce esto en cuanto a toda la población de pacientes, es aproximadamente 4%. En esto entonces, no cuenta lo que

uno espera ver en el sentido de los ganglios como resultado de la quimioterapia, que es bajar el estadio. O sea, que en total hay un pequeñísimo riesgo de dañar a las pacientes, cuando uno considera que de las pacientes que tienen ganglios positivos, que no son extraídos, sólo un tercio va a desarrollar una recidiva en ganglios (1%).

Algunos utilizan nomogramas para predecir la presencia de enfermedad en los ganglios no centinela, pero no hay lugar para esto todavía en la práctica clínica (Cuadro 11). Estos nomogramas que se desarrollaron en el Memorial Sloan Kettering, no fueron para usarse en el contexto de neoadyuvancia. Uno puede tirar la moneda y obtener la misma precisión que si usan el nomograma.

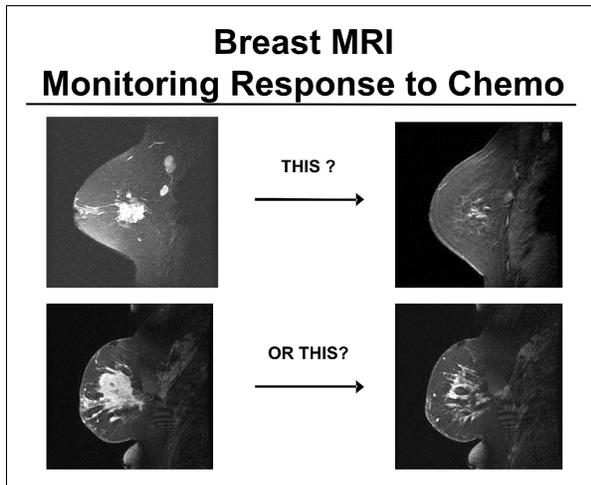
El M. D. Anderson ha desarrollado un nomograma específico que considera tamaño tumoral, invasión linfovascular, método de detección de metástasis, multicentricidad y estado de los otros ganglios, que parecería ser mejor (Cuadro 12). El área bajo la curva es de 0,74. Sólo ha sido validado en 51 pacientes más; o sea, yo creo que esto es todavía experimental. La enfermedad de pequeño volumen en el centinela

**Neoadjuvant and SLN
SLN After Chemo, cN1***

2000-2008 19 studies of SLN biopsy following neoadjuva nt chemo	# pts with cN1 axillae	SLN found	SLN false-neg	Pathologic CR (axilla)
	793	85% (68-100)	11% (0-33)	35% (5-50)

* cN1 = node-positive on PE or US

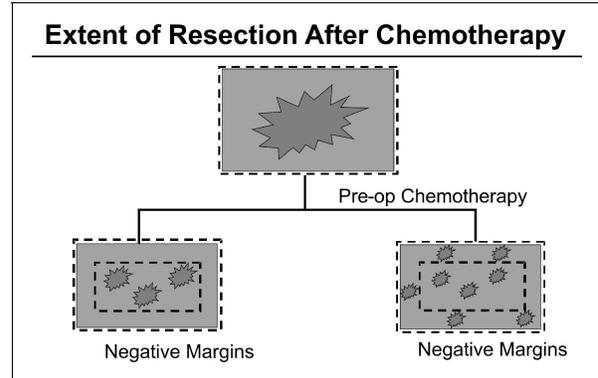
Cuadro 13



Cuadro 14

posquimioterapia no es lo mismo que enfermedad de pequeño volumen antes de la neoadyuvancia.

Qué hacemos con las pacientes que se presentan con ganglios positivos, reciben quimioterapia y clínicamente se tornan ganglios N0, ¿son candidatas adecuadas para hacerle una biopsia del centinela? Históricamente sabemos que solamente el 20% de las pacientes que tienen metástasis documentada con aguja fina, antes de la quimioterapia, van a terminar teniendo una disección axilar totalmente negativa. Enton-



Cuadro 15

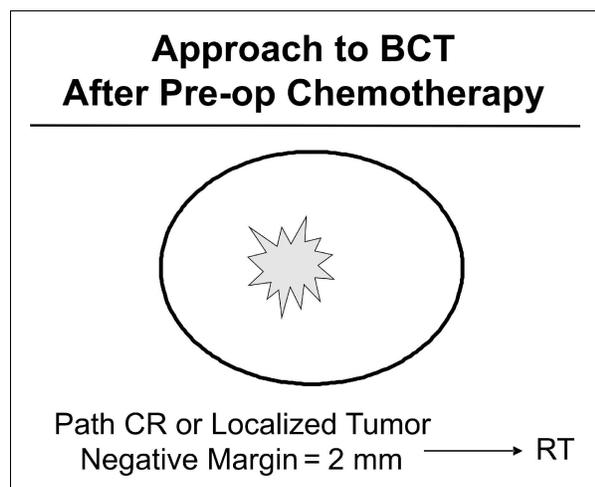
ces, las chances de que uno vaya a preservar la disección axilar son pequeñas.

El Cuadro 13 muestra un metaanálisis de 793 pacientes que tenían clínicamente ganglios positivos (clínicamente o por aguja fina) y la tasa de falsos negativos fue 11%. El 35% de esas pacientes tenían enfermedad ganglionar en la axila en el momento de hacer la linfadenectomía.

Para resumir, lo que he dicho con respecto a la enfermedad ganglionar y las biopsias de los ganglios centinela; para las pacientes que se presentan con enfermedad clínicamente negativa, podemos decir que la biopsia del ganglio centinela, después de la quimioterapia, nos da una estadificación correcta, ofrece a la paciente el beneficio de poder bajarle el estadio y se asocia con menor riesgo de recidiva axilar. Para la paciente que tiene ganglios positivos comprobados por anatomía patológica, la disección axilar sigue siendo el manejo estándar. Ocasionalmente, vamos a identificar el caso de una paciente con ganglios negativos que va a tener problemas de manejo en el posoperatorio. Por ejemplo, digamos que tiene un tumor grande T2 (casi T3), quizás tiene algunas características que sugieren que probablemente no logre una buena respuesta. Uno piensa que va a tener que hacerle una mastectomía y la radioterapia posmastectomía es un tema muy importante en esa paciente. La biopsia del ganglio centinela en ese

LR After Neoadjuvant Chemotherapy	
NSABP B18	
Initial BCT	5.8%
BCT Candidate, CTx First	6.9%
Required CTx for BCT	14.5%

Cuadro 16

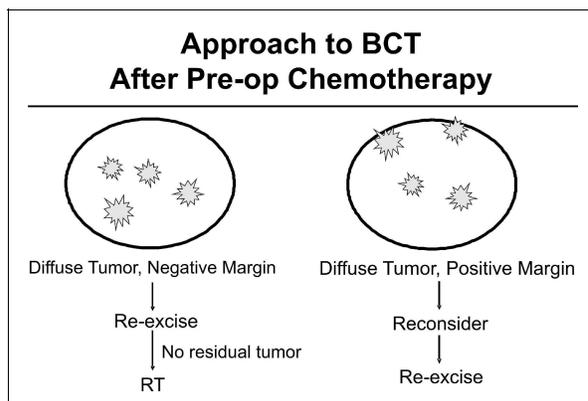


Cuadro 17

caso sería lo adecuado.

Finalmente, quiero concluir hablando brevemente de la resección en las pacientes que reciben terapia neoadyuvante. Sabemos que cuando el tumor se reduce, se puede obtener una respuesta completa patológica que es fácil de manejar. Se pueden achicar en forma concéntrica o, en general, se dividen en pequeños fragmentos.

Ésta es una de las ocasiones donde creo que la resonancia magnética es muy útil. Porque la resonancia magnética les va a permitir distinguir entre las pacientes que responden con contracción concéntrica del tumor y las que responden con esa especie de dispersión en partículas (Cuadro 14). Es decir, les da mejor idea de quién va a poder lograr hacerse una cuadrantectomía o tumorectomía.



Cuadro 18

Cuando pensamos en la resección extensa, la idea de dar antes quimioterapia es permitir sacar menos tejido que si hicieran la cirugía primero (Cuadro 15). Si uno logra sacar el tumor sin dar quimioterapia, hay que hacerlo. Entonces, no hay razón de sacar el volumen de tejido que originalmente estaba ocupado por el cáncer después de la neoadyuvancia. Pero cuando vemos esta respuesta dispersa de pequeños trozos y uno tiene márgenes negativos, no sabe si es que no quedó cáncer o si en realidad hay lo mismo del otro lado del margen.

El Cuadro 16 muestra lo que hemos reflejado del NSABP B18, cuando la tasa de recidiva local en pacientes sometidas a terapia inicialmente conservadora era 6%. Si se pensaba que eran candidatas para terapia conservadora pero recibieron quimioterapia primero, seguía siendo el 6%. Pero si requirieron quimioterapia para bajar el estadio, la tasa de recidiva local se duplica (14,5%).

El abordaje a tumorectomía después de terapia neoadyuvante, es sacar cualquier tipo de hallazgo clínico o radiológicamente sospechoso y hay que estar preparado. Pero esto, distinto a lo que les dije antes, es un caso donde uno quisiera sacar una muestra generosa de tejido mamario normal (para estar seguro de que esté normal), pero no necesariamente todo el volumen completo del tumor.

Es decir, que si tenemos una respuesta pato-

lógica completa o un tumor localizado residual como foco único, y los márgenes negativos miden más de 2 mm, ya está (Cuadro 17).

Por otro lado, si tenemos tumor difuso con margen negativo, yo prefiero hacer una reescisión conservadora, para estar segura de que no haya quedado tumor fuera de la pieza. Si eso está bien la paciente es buena candidata para radioterapia (Cuadro 18). Si tienen tumor difuso en la pieza de reescisión o tienen tumor por todos lados, y márgenes positivos, y ya han sacado todo el tejido que les parece que pueden;

entonces, hay que detenerse a reflexionar si la paciente es candidata apropiada para conservación.

En conclusión, evaluar la extensión de enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante en el preoperatorio, sigue siendo un problema. Muchas veces la resección y la patología detallada, es la única manera de determinar que la paciente sea adecuada para conservación. El hallazgo persistente de tumor disperso en toda la pieza, implica que hay que considerar una mastectomía.