

Original

Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahorradora de piel



Marta Allué Cabañuz^{a,*}, María Dolores Arribas del Amo^a
y Antonio Tomás Güemes Sánchez^{a,b}

^a Unidad de Mama, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2019

Aceptado el 23 de septiembre de 2019

On-line el 13 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Cáncer de mama

Mastectomía bilateral

Reconstrucción inmediata

Quimioterapia neoadyuvante

Respuesta patológica completa

RESUMEN

Introducción: La reconstrucción mamaria inmediata tras mastectomías ahorradoras de piel en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante todavía resulta controvertida. El objetivo es determinar factores relacionados con downstaging axilar y respuesta patológica completa (RPC), y como esta, condiciona la decisión de someterse a mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante y mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata entre 2000-2018. Se compararon dos grupos: 1) RPC y 2) no RPC. Se analizaron datos demográficos, anatomopatológicos y el estadio clínico inicial y final. Análisis estadístico descriptivo y comparativo.

Resultados: Sesenta y nueve pacientes; Grupo1: 26 (37,68%) alcanzaron RPC y 43(62,32%) no RPC. Mediana de seguimiento 45,3 meses (RIQ: 23,0-94,0). En análisis bivariante, edad menor a 35 ($p < 0,001$), menor T al diagnóstico ($p = 0,006$) y subtipo HER2 ($p < 0,001$) se asociaron significativamente con mayores tasas de RPC. La indicación más frecuente fue la elección de la paciente (31,8%). La tasa de negativización axilar fue del 80% en el grupo 1 y 59,3% en grupo 2 y las tasas de linfadenectomía axilar fueron similares (73,1% y 83,72%).

Conclusiones: La RPC tras la quimioterapia neoadyuvante no parece ser un factor de peso en la decisión de realizar la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martitaallue@hotmail.com (M. Allué Cabañuz).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.09.010>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effect of complete pathological response related factors after neoadjuvant chemotherapy on skin-sparing mastectomy and breast reconstruction

A B S T R A C T

Keywords:

Breast cancer
Bilateral mastectomy
Immediate reconstruction
Neoadjuvant chemotherapy
Complete pathological response

Introduction: Immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy is still controversial. The objective of this study is to determine factors related with axillary downstaging and complete pathological response (CPR), and how CPR influences the decision to perform bilateral mastectomy with immediate reduction.

Methods: A retrospective analysis of breast cancer patients who had undergone neoadjuvant chemotherapy and bilateral mastectomy with immediate reduction between 2000-2018 was performed. Two groups were compared: 1) CPR and 2) non-CPR. Descriptive and comparative statistical analyses are provided.

Results: 69 patients; 26 (37.68%) reached CPR and 43 (62.32%) non-CPR. Median follow-up of 45.3 months (IQR: 23.0-94.0). Age under 35 ($p < .001$), small size tumor at diagnosis ($p = .006$) and subtype HER2 ($p < .001$) were associated with higher rates of CPR in bivariate analysis. Axillary negativization rate was 80% in group 1 and 59.3% in group 2, and lymphadenectomy rates were similar (73.1% and 83.72%).

Conclusions: CPR after neoadjuvant chemotherapy did not influence the decision to perform bilateral mastectomy with immediate reduction.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La terapia sistémica neoadyuvante basada en quimioterápicos (QTNA) en el cáncer de mama se administra antes del tratamiento quirúrgico para lograr una serie de objetivos clínicos^{1,2}. En tumores grandes, si se consigue una respuesta adecuada permite aumentar las tasas de cirugía conservadora al disminuir el tamaño tumoral, evitando la realización de mastectomía en algunas pacientes^{3,4}.

Además, las pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico que responden a la QTNA se pueden beneficiar de la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela tras el tratamiento, evitando el vaciamiento axilar en caso de resultar negativo^{5,6}.

Por otra parte, la respuesta a la QTNA es un importante indicador pronóstico que permite evaluar la respuesta del tumor durante el tratamiento⁷. Esta respuesta está muy influenciada por el subtipo histológico. Los no luminales (con receptores hormonales negativos) y los tumores que sobreexpresan HER2 presentan las mayores tasas de respuesta patológica completa (RPC), en torno al 33-45%, mientras que los tumores luminales y HER2 negativos responden en un 15-23%^{8,9}.

Sin embargo, y a pesar de los avances terapéuticos incluyendo la QTNA, hasta un 45% de pacientes con cáncer de mama serán sometidas a mastectomía¹⁰ y hasta un 20-40% asociarán alguna técnica reconstructiva con objeto de mejorar la calidad de vida y disminuir el impacto sociopsicológico de la mastectomía¹¹.

Aunque varios estudios aseguran viable y seguro realizar la reconstrucción mamaria inmediata tras mastectomías ahoradoras de piel en pacientes previamente sometidas a QTNA¹², todavía resulta controvertido para algunos autores^{13,14}. Además, el papel que juega la respuesta a la QTNA

sobre la planificación quirúrgica y la decisión de realizar una reconstrucción inmediata tras la mastectomía no es conocido y se precisan más estudios al respecto.

El objetivo de este trabajo es identificar características del tumor y las pacientes que pudieran asociarse con la obtención de respuesta patológica completa (RPC) y downstaging axilar y si la RPC tras QTNA era un factor en la decisión de someterse a mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRMI).

Métodos

Se realizó un análisis observacional retrospectivo para identificar a las pacientes con cáncer de mama sometidas a QTNA y MBRMI mediante prótesis directa durante el periodo 2000-2018.

Los criterios de inclusión para llevar a cabo esta técnica fueron: la relación del tamaño tumoral respecto a la mama, multicentricidad y/o multifocalidad, pacientes con contraindicaciones para realizar cirugía conservadora incluyendo carcinoma inflamatorio y la elección de la paciente. Se han excluido las pacientes sometidas a QTNA que eran candidatas de inicio a cirugía conservadora o que lo fueron tras buena respuesta a QTNA.

El estadio clínico inicial se basa en examen físico y pruebas de imagen (mamografía, ecografía y/o resonancia magnética nuclear) y se basa en la clasificación TNM.

Los datos demográficos y los datos anatomopatológicos y el estadio clínico final se obtuvieron de la base de datos de la Unidad.

La RPC fue definida como ausencia de enfermedad invasiva o in situ en mama y axila y la no RPC como todo lo que no se incluyese en la categoría anterior, incluyendo ausencia de respuesta o la respuesta parcial.

Se divide a las pacientes en dos grupos de estudio. Grupo 1, si obtuvieron RPC y grupo 2, si no la alcanzaron.

La evaluación axilar al inicio fue clínica, mediante exploración física, ecografía y punción con aguja fina clasificándolos en negativos o positivos. Tras la QTNA los ganglios fueron reevaluados mediante exploración física.

Las pacientes con ganglios positivos persistentes fueron sometidas a vaciamiento axilar (niveles I-II de Berg).

Las pacientes con ganglios positivos de inicio que se negativizaron fueron sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela y si el resultado fue positivo se realizó el vaciamiento axilar mientras que si fue negativo no se actuó sobre la axila.

Los regímenes de QTNA incluían antraciclina, taxano o una combinación de ambos. En las pacientes con sobreexpresión de HER2 se añadió trastuzumab solo o combinado con pertuzumab dependiendo del momento en que se administró el tratamiento.

La variable principal fue determinar características clínico-patológicas del tumor y las pacientes que pudieran asociarse con la obtención de RPC y downstaging axilar.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del centro y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (C.P. - C.I. PI16/002).

Análisis estadístico

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE). Se evalúa la relación entre variables cualitativas mediante el test de Chi-cuadrado. Para comparar medias entre dos grupos independientes se utiliza el test U Mann-Whitney o t de Student, según criterios de normalidad.

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para todo el análisis se ha utilizado el programa estadístico SPSS 22.0 para Windows (SPSS Ibérica, Madrid, España).

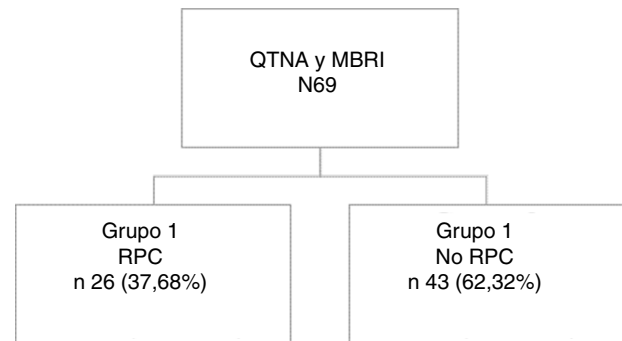


Figura 1 – Distribución de las pacientes incluidas en el estudio. MBMRI: mastectomía bilateral con reconstrucción mamaria inmediata; QTNA: quimioterapia neoadyuvante; RCP: respuesta patológica completa.

Resultados

Se identificaron 69 pacientes con cáncer de mama sometidas a QTNA y posterior MBRI en el periodo de estudio. De ellas, 26 (37,68%) presentaron RPC y 43 (62,32%) no presentaron RPC (34 [79%] con respuesta parcial y 9 [21%] ausencia de respuesta). La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 45,3(RIQ:23,0-94,0) meses (fig. 1).

- Resultados generales

-Datos demográficos y relativos al tumor

Las pacientes presentaban una edad media de $\pm 46,87$ años (rango 31-61) al momento de la intervención quirúrgica. En el grupo 1 fue de $\pm 46,19$ años (rango 31-60) y en el grupo 2 de $\pm 47,56$ años (rango 32-61). Los datos clínico-patológicos relativos al tumor se exponen en la tabla 1.

Asimismo, se categorizan tres subtipos tumorales: luminal B (ER/PR +, HER2 – y KI67 > 20%) Her2 like (ER –, PR –, HER2 +) y triple negativo (ER –, PR –, HER2 –).

Tabla 1 – Datos clínico-patológicos y comorbilidades

Datos clínico-patológicos	Toda la serie N 69	Grupo 1. RPC n 26	Grupo 2. No RPC n 43
Edad media años	46,87 (31-61)	46,19 (31-60)	47,56 (32-61)
Tamaño tumoral inicial (cm) (media, rango)	2,38 (0,1-9,2)	2,12 (0,1-9,2)	2,7 (0,12-8,6)
T al diagnóstico			
T1	12 (17,4%)	2 (7,7%)	10 (23,3%)
T2	21 (30,4%)	12 (46,2%)	9 (20,9%)
T3	32 (46,4%)	9 (34,6%)	23 (53,5%)
T4/Inflamatorio	4 (5,8%)	3 (11,5%)	1 (2,32%)
N al diagnóstico			
N0	27 (39,1%)	11 (42,3%)	16 (37,2%)
N1	24 (34,8%)	7 (26,9%)	17 (39,5%)
N2	11 (15,9%)	5 (19,2%)	6 (13,9%)
N3	7 (10,1%)	3 (11,5%)	4 (9,3%)
Multifocalidad y/o multicentricidad	20 (28,9%)	9 (34,6%)	11 (25,6%)
Subtipo tumoral			
Luminal B	32 (46,4%)	12 (46,2%)	20 (46,5%)
HER2 like	26 (37,7%)	9 (34,6%)	17 (39,5%)
Triple negativo	11 (15,9%)	5 (19,2%)	6 (13,9%)

La distribución de estos factores entre los grupos del estudio fue homogénea ($p = 0,005$).

En el análisis bivalente la edad menor a 35 años ($p < 0,001$), menor T al diagnóstico ($p = 0,006$) y el subtipo HER 2 ($p < 0,001$) se asoció significativamente con mayores tasas de RPC.

-Indicaciones

La indicación para practicar una MBRMI más frecuente fue la elección de la paciente 22/69 (31,8%) seguida de multicentricidad y/o multifocalidad (MC y/o MF) 20/69 (28,9%) para toda la serie, y MC y/o MF en el grupo 1 9/26 (34,6%) y elección de la paciente 13/43 (30,2%) en el grupo 2, como se expone en la [tabla 2](#).

- Respuesta a QTNA

De toda la serie, 26 pacientes (37,68%) (Grupo 1) obtuvieron una RPC, mientras que 43 (62,32%) no la alcanzaron (Grupo 2).

Las pacientes del grupo 1 presentaban menor tamaño tumoral (T) al diagnóstico ($P = 0,006$) y eran más frecuentemente subtipo HER 2 ($P < 0,001$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado ganglionar (N) al diagnóstico ($P = 0,177$).

-Downstaging axilar

De las 69 pacientes, 42 (60,8%) presentaban afectación axilar al diagnóstico y de ellas, 28 (66,8%) se negativizaron tras la QTNA. De las 42 pacientes con N positiva, 15 correspondían al grupo 1 con RPC y 27 al grupo 2.

En el grupo de RPC la tasa de negativización fue del 80% (12 de las 15 pacientes con N positiva), siendo en un 41,6% tumores luminal B (5/12), 41,6% HER 2 (5/12) y 16,6% triple negativo (2/12).

En el grupo 2, sin RPC la tasa de negativización axilar fue del 59,3% (16 de las 27 pacientes con N positiva) correspondiendo en 37,5% a tumores luminales B (6/16), 37,5% a HER2 (6/16) y 12,5% triple negativo (2/16). Estos resultados se exponen en la [tabla 3](#).

Las tasas de linfadenectomía axilar fueron similares (73,1% [19/26] en el grupo 1 y 83,72% [36/43] en el grupo 2), sin embargo, las tasas de biopsia de ganglio centinela positivo que

obligaron a la realización de un vaciamiento axilar fueron diferentes en ambos grupos (0% [0/19] en grupo 1 y 16,27% [7/36] en grupo 2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en función de si habían alcanzado la RPC o no ($p = 0,12$).

Discusión

Con este trabajo se pretende determinar factores relacionados con downstaging axilar y RPC, y como esta condiciona la decisión de someterse a MBRMI.

La tasa global de RPC en nuestro estudio fue del 37,68%. Sin embargo, como se observa en otros estudios, la tasa de respuesta axilar fue mayor.

Así, encontramos downstaging axilares significativos; 66,8% de pacientes (26/42) que presentaban ganglios afectos al diagnóstico se convierten a ganglios negativos tras el tratamiento. La tasa de negativización fue mayor en el grupo de RPC (80%) comparada con el grupo sin RPC (59,3%).

Como se ha descrito, estadios más iniciales (menor tamaño tumoral) y la edad más joven de las pacientes son factores que se asocian con la obtención de RPC¹⁵, también en este estudio.

Sin embargo, el análisis realizado no se corresponde con la actitud terapéutica llevada a cabo sobre la axila. Así, durante los primeros años del estudio (2000-2015) estaba establecido realizar linfadenectomía axilar en toda paciente con axila positiva al diagnóstico independientemente de la respuesta a QTNA, sin embargo, en los últimos años hemos asistido a un cambio de paradigma, con la realización de BSGC tras QTNA (incluso marcando con diferentes técnicas los ganglios positivos antes del tratamiento para poderlos identificar a posteriori en caso de respuestas completas¹⁶).

En general, las pacientes de este estudio sometidas a mastectomía bilateral en lugar de cirugía conservadora no eran candidatas para esta, atendiendo a las propias

Tabla 2 – Indicaciones mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata tras QTNA

Indicaciones MBRI	Serie completa (N 69)	Grupo 1. RPC (n 26)	Grupo 2. No RPC (n 43)
Cáncer bilateral	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)
Cáncer unilateral	67 (87,1%)	25 (96,1%)	42 (97,7%)
Elección de la paciente	22 (31,8%)	7 (26,9%)	15 (34,8%)
Multifocalidad y/o multicentricidad	20 (28,9%)	9 (34,6%)	11 (25,6%)
Carcinoma lobulillar infiltrante (elección de la pac.)	7 (10,1%)	2(7,7%)	5 (11,6%)
Riesgo histológico	6 (8,7%)	2 (7,7%)	4 (9,3%)
Mutaciones de los genes BRCA1 y 2	5 (7,2%)	3 (11,5%)	2 (4,6%)
Carcinoma inflamatorio	4 (5,8%)	1 (3,8%)	3 (6,9%)
Carcinoma ductal in situ extenso	3 (4,3%)	1 (3,8%)	2 (4,6%)

Tabla 3 – Downstaging axilar

Downstaging axilar	N positiva al inicio en la serie completa (N 42)	N positiva al inicio en Grupo 1 (n 15)	N positiva al inicio en Grupo 2 (n 27)
Negativización N	28/42 (66,7%)	12/15 (80%)	16/27 (59,3%)
Luminal B	12/28 (42,8%)	5/12 (41,6%)	6/16 (37,5%)
HER2	12/28 (42,8%)	5/12 (41,6%)	8/16 (50%)
Triple negativo	4/28 (14,3%)	2/12 (16,6%)	2/16 (12,5%)

características del tumor. Sin embargo, la decisión de realizar mastectomía bilateral en pacientes con un tumor unilateral, es decir, realizar la mastectomía profiláctica contralateral fue en un gran porcentaje de casos (31,8%) por elección de las propias pacientes.

La RPC no se asoció con la decisión de someterse a MBRMI, dado que de las pacientes que eligieron someterse a esta intervención sin tener otra indicación clínica de las expuestas en la [tabla 2](#) (22 de 69 pacientes [31,8%]) solo un 31,8% (7/22) presentaban RCP, el restante 68,1% (15/22) eran pacientes sin RPC.

Las indicaciones en las pacientes con RPC (grupo 1) fueron similares a las pacientes sin RPC (Grupo 2), a la elección de la paciente le siguen la multifocalidad y/o multicentricidad y el carcinoma inflamatorio, como vemos en la [tabla 2](#), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07$).

El presente estudio presenta limitaciones por su carácter retrospectivo y el escaso tamaño muestral al tratarse de casos de una única institución, por lo que evaluar el impacto de la respuesta a QTNA sobre el tratamiento quirúrgico es complicado y los resultados no pueden generalizarse.

En conclusión, la respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante no parece ser un factor de peso en la decisión de realizar la MBRMI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26:814-9.
- Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23:505-23.
- Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III. trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2474-81.
- Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Puzstai L, Chagpar AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the National cancer database. *J Am Coll Surg.* 2015;220:1063-9.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18.
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-64.
- Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast.* 2009;18:S137-40.
- Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3342-54.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
- Berry MG, Gomez KF. Surgical techniques in breast cancer: an overview. *Surgery (Oxford).* 2013;31:32-6.
- Yang X, Zhu C, Gu Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0125655.
- Peled AW, Wang F, Foster RD, Alvarado M, Ewing CA, Sbitany H, et al. Expanding the indications for total skin-sparing mastectomy: Is it safe for patients with locally advanced disease? *Ann Surg Oncol.* 2016;23:87-91.
- Arnaout A, Boileau JF, Brackstone M. Surgical considerations in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8:39-45.
- Narui K, Ishikawa T, Satake T, Adachi S, Yamada A, Shimada K, et al. Outcomes of immediate perforator flap reconstruction after skin-sparing mastectomy following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:94-9.
- Cassidy MR, Zabor EC, Stempel M, Mehrara B, Gemignani ML, Breast J. Does response to neo-adjuvant chemotherapy impact breast reconstruction?. 2018;24:567-73.
- Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. Review of the role of the sentinel node biopsy in neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer and negative or positive axillary node at diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018;37:63-70.