

CIRUGÍA CONSERVADORA

- Evolución desde tratamiento radical.
- Equivalencia en pronóstico del tratamiento conservador.
- Requerimientos:
 - Asociar adyuvancia (loco regional / sistémica).
 - Equilibrio con resultado estético.
 - **MÁRGENES QUIRÚRGICOS.**

MÁRGENES

- Concepto controvertido:
 - Morfológico: distancia entre borde periférico de tumor y lugar de sección quirúrgica.
 - Biológico: probabilidad o riesgo de recaída local
- Discusión en cuanto a magnitud de margen libre:
 - Escasez de estudios prospectivos.
 - Heterogeneidad en criterios para definir grupos.
 - Dificultad para comparar resultados.

OBJETIVO DEL ESTUDIO DEL MARGEN

- Permitir conservar la mama con adecuado resultado.
- Evitar recidivas locales (SLE...SG?).

CONSERVACIÓN DE LA MAMA

- Cirugía oncoplástica:
 - Márgenes más amplios (CIS).
 - Lesiones más extensas (volumen mamario, CIS).
 - Localizaciones problemáticas (centromamarias, cuadrantes mediales).
- PERO...¿ES NECESARIO “TANTO” MARGEN?

EVITAR RECURRENCIA LOCAL: NO SOLO CUESTIÓN DE MARGEN

- Influencia de **terapias adyuvantes**
(locorregionales o sistémicas).
- Influencia de **características del paciente**
(edad 40 años).

- Influencia de características biológicas del tumor primario (*infiltrante*):
 - Componente intraductal asociado.
 - Inmunofenotipo basal.
 - Inmunofenotipo HER2.
 - Componente lobulillar
 - Tumores de alto grado.
 - Presencia de infiltración linfovascular.

- Influencia de características biológicas del tumor primario (CIS):
 - Grado tumoral.
 - Tamaño tumoral.
 - Comedonecrosis asociada.

RECOMENDACIONES

- En el contexto de la cirugía conservadora (adecuada adyuvancia):
 - CDI: margen libre.
 - CIS: margen más amplio (mínimo 2 mm).
- Valorar otras variables a la hora de considerar la rescisión de márgenes:
 - características del paciente,
 - características del tumor,
 - potencial volumen tumoral residual en mama restante,
 - planificación de adyuvancias.

FUTURO

- Avances en factores pronósticos (definir riesgo de recidiva para ajustar exploraciones y seguimiento).
- Métodos intraoperatorios de definición de márgenes:
 - MarginProbe.
 - Quantum-dot molecular probe (nanopartículas con anticuerpo monoclonal como trazador).

CIRUGÍA CÁNCER DE MAMA

- Evolución desde tratamiento radical.
- Equivalencia en pronóstico del tratamiento conservador.
- Definición de casos subsidiarios de mastectomía:
 - Imposibilidad de cirugía conservadora ante enfermedad establecida.
 - Alto riesgo de padecer enfermedad (cirugía profiláctica)... BRCA

MASTECTOMÍA TERAPEÚTICA

- Establecida la enfermedad en paciente BRCA+.
- Mastectomía bilateral con reconstrucción:
 - valorar el momento,
 - valorar la técnica,
 - en función de la estadificación y la necesidad de adyuvancias.

MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA

- Detección BRCA+ sin enfermedad mamaria.
- Valorar cirugía ovárica previa:
 - disminución del RR en cáncer de mama;
 - efectos en metabolismo óseo y cardiovascular.
- Valorar seguimiento “estrecho” con RMN.
- Valorar la técnica de reconstrucción inmediata.

REVISIÓN COCHRANE

Cochrane Database Syst Rev **2004**; 4: CD002748 / **2010**; 4: CD002748.

- 39 estudios con 7384 casos, sin estudios controlados ni aleatorizados.
- Hallazgos:
 - Se comunican **disminución de incidencia y de mortalidad específica especialmente en casos BRCA1/2 +**
 - **Disminución de eventos contralaterales** cuando se realizaba mastectomía profiláctica bilateral pero **sin repercusión en SLE**:
 - Sólo un estudio realiza análisis estratificado entre grupos y no encuentra ventajas en supervivencia para la mastectomía profiláctica contralateral a 15 años.
 - Otro estudio encuentra estas diferencias pero desaparecen al ajustar para la variable de ooforectomía bilateral profiláctica.
 - 16 estudios analizan aspectos psicosociales encontrando alta satisfacción general **pero más variable en relación con resultados estéticos**.
 - Existió una **disminución de la preocupación sobre el cáncer** respecto a situación basal y a grupos que optaron por seguimiento.
- Conclusiones de los revisores:
 - continúa sin evidenciarse influencia en supervivencia global, aunque algunos estudios observacionales comunican menor incidencia y mortalidad.
 - Insisten en:
 - considerar la mastectomía profiláctica bilateral sólo en casos con muy alto riesgo y
 - la necesidad de estudios prospectivos aleatorizados (¡¡!!).

EFICIENCIA

Zendejas B et al. J Clin Oncol 2011; 29: 2993-3000

- Estudio coste-beneficio para mastectomía profiláctica contralateral en pacientes afectadas de cáncer de mama:
 - En general es **coste-efectiva en mujeres menores de 70 años** (\$4.869/QALY vs \$62.750 /QALY).
 - En BRCA+ es claramente una intervención más eficiente (ahorro de más de \$4.000/caso) y mejor QALY.
- Media de aumento en 2 años la esperanza de vida en casos BRCA+ con cáncer de mama a las que se les hace mastectomía profiláctica bilateral a los 45 años de edad (Schrag D et al. JAMA 2000; 283: 617-624).

TÉCNICA

Peled AW et al. Ann Surg Oncol 2013; Aug 28 [Epub ahead of print]

- **Mastectomía ahorradora de piel total (con preservación del CAP).**
- 212 intervenciones en 53 casos BRCA+:
 - 26 profilácticas
 - 27 terapéuticas.
- Cruce casos-control con 53 casos BRCA-:
 - 26 profilácticas estratificadas por edad.
 - 27 terapéuticas estratificadas por edad y estadio.
- Mediana de seguimiento: 51 meses y media de seguimiento: 37 meses.
- **No diferencias:**
 - Profiláctica: ningún caso de cáncer nuevo en ningún grupo.
 - Terapéutica: BRCA+ 0 recurrencias; BRCA- 1 caso (3.7%).

MANEJO DEL BRCA+ (SIN CÁNCER)

Salhab M et al. BMC Women's Health 2010; 10: 28-3

- TÉCNICAS INVASIVAS DE PREVENCIÓN:

- **Cirugía profiláctica mamaria** (mastectomía bilateral).

- **Cirugía profiláctica ovárica** (salpingo-ooforectomía bilateral):

- ¿BRCA1 y 2? (BRCA1 SOB>MP y BRCA2 MP>SOB)

- Anderson K et al Ann Int Med 2006; 144: 397-406.

- Grann VR et al. Breast Cancer Res Treat 2011; 125: 837-847.

- Sigal BM et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 1066-1077.

- ¿momento? ¿secuencia?.

- TÉCNICAS CONSERVADORAS DE PREVENCIÓN

- **Quimioprevención:**

- SERMS en BRCA2
- Inhibidores PARP-1

- **Seguimiento estrecho**

- ¿periodicidad? ¿método?(RMN).

CIRUGÍA CÁNCER DE MAMA

- Evolución desde tratamiento radical.
- Equivalencia en pronóstico del tratamiento conservador.
- Definición de la **utilidad de la linfadenectomía:**
 - Carácter terapéutico en estadios avanzados (era preneoadyuvancia)
 - Carácter estadificador (N)
 - Cirugía conservadora de la axila (ahorro de morbilidad con estadificación mediante BSGC)

BSGC

- NSABP-B32: equivalencia de GC negativo con ausencia de enfermedad.
- MIRROR e IBCSG 23-01: equivalencia (pronóstica) de micrometástasis a ausencia de enfermedad.
- ACOSOG Z0011: posibilidad de evitar linfadenectomía incluso ante macrometástasis.

CONTROVERSIAS

- ¿Qué nos dice el estudio ACOSOG Z0011?:
 - Es **posible dejar de hacer linfadenectomía** en grupo **seleccionado** de pacientes.
 - T1-2, **N1 (1-2 g)**, CC+Rtmama+QT
 - No define los criterios para realizar dicha selección:
 - Sesgos de inclusión (¿T? ¿N?)
 - Sesgos de análisis (¿macro versus micro?)
 - Sesgos de seguimiento (¿RT? ¿QT/HT?)

¿Qué es una macrometástasis?

- Criterio **morfológico y arbitrario**: tamaño de implante de más de 2 mm.
- Valoración “**subjetiva y heterogénea**”:
 - Ganglios aislados por el cirujano.
 - Ganglios identificados por el patólogo.
 - Método del procesamiento (sentido y número de cortes, técnicas, exhaustividad del examen,...).
- Métodos de biología molecular:
 - Homogeneidad.
 - Objetividad (cuantificación).

CARGA TUMORAL

- Variable **objetiva** que permita definir la cantidad de tumor que afecta al GC y que permita conocer la **probabilidad de existencia de más ganglios afectados** y, por tanto, establecer la posibilidad de evitar la linfadenectomía en función de otras variables dependientes de las características del tumor y de las terapias aplicadas.

CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA TUMORAL

- Copias de mRNA CK19 determinadas por OSNA.
- Equivalencia “tradicional” con el implante de 2 mm: 5000 copias (macrometástasis).

¿Se podría tratar de predecir el estado axilar en función del número de copias con este método?

Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients

Vicente Peg · Martín Espinosa-Bravo · Begoña Vieites · Felip Vilardell · José R. Antúnez · Magdalena Sancho de Salas · Julio J. Delgado-Sánchez · Willy Pinto · Francisco Gozalbo · Anna Petit · Irene Sansano · María del Mar Téllez · Isabel T. Rubio

Table 2 Uni- and multivariate logistic regression models

| Variables | Univariate model | | Multivariate model | |
|--|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | OR (95 % CI) | Wald test <i>p</i> | OR (95 % CI) | Wald test <i>p</i> |
| (log) TTL (copies/μL) | 1.88 (1.62–2.20) | <0.001 | 1.64 (1.38–1.94) | <0.001 |
| Age (years) | 1.00 (0.99–1.02) | 0.447 | – | – |
| Tumor size (mm) | 1.03 (1.02–1.05) | <0.001 | 1.03 (1.02–1.04) | <0.001 |
| Number of affected SLN | 1.83 (1.48–2.27) | <0.001 | 1.30 (1.02–1.66) | 0.036 |
| Grades | | | | |
| I vs II | 0.64 (0.39–1.04) | 0.182* | – | – |
| II vs III | 0.90 (0.61–1.33) | | | |
| Histological type | | | | |
| IDC vs other | 1.78 (0.66–4.76) | 0.051* | – | – |
| ILC vs other | 3.03 (1.03–8.88) | | | |
| ER (positive vs negative) | 0.98 (0.56–1.69) | 0.934 | | |
| PR (positive vs negative) | 0.77 (0.52–1.15) | 0.203 | | |
| HER2 (positive vs negative) | 1.90 (1.19–2.04) | 0.007 | 1.72 (1.02–2.92) | 0.043 |
| LVI (present vs absent) | 3.19 (2.27–4.48) | <0.001 | 2.58 (1.79–3.72) | <0.001 |
| Type of surgery (lumpectomy vs mastectomy) | 0.66 (0.47–0.93) | 0.019 | – | – |

OR odds ratio, CI confidence interval

* Two degrees of freedom test; overall fit of the multivariate model (Hosmer–Lemeshow test): $\chi^2 = 3.63$; df = 8; $p = 0.88$

- El valor de 15.000 copias totales de mRNA CK19 en el/los GC(s) conlleva la probabilidad de no encontrar afectación en GnC con tasas más que aceptables de especificidad y VPN.
- GES-SESPM trabajo similar con análisis para no encontrar ningún GnC, más de dos o más de tres: reproducción del resultado para 10.000 copias.

¿macrometástasis o carga tumoral?

- Posibilidad de ahorrar más linfadenectomías, pero...
- necesidad de conocer el significado biológico de la carga tumoral en el contexto de otras variables del tumor primario...
- y la influencia de terapias adyuvantes locorregionales (RT) y/o sistémicas (QT).