

## Radioterapia previa a la mastectomía para facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

Henry Kuerer, MD, PhD.

Les explicaré cómo la radiación complica la reconstrucción mamaria, particularmente en pacientes que necesitan una mastectomía.

Tradicionalmente solemos administrar la radiación después de nuestra cirugía y, a menudo, en los Estados Unidos, Europa y en otros lugares, cuando sabemos que el paciente va a necesitar radioterapia postmastectomía, no recibirá ninguna reconstrucción. De hecho, en nuestro estudio clínico en el MD Anderson, solo alrededor del 50% de las pacientes recibió su reconstrucción cuando la deseaban, debido a las complicaciones de la radiación.

Sabemos que la reconstrucción diferida tiene un gran efecto psicológico inmediato para la paciente que se hace una mastectomía que no está balanceada. Por supuesto que este es un resultado muy lindo, pero hubiera sido muy bueno si hubiéramos podido preservar su simetría y darle una reconstrucción inmediata. Esto lo hizo un colega mío del que verán muchas fotos, Mark Schaverien, que es un cirujano de mama del Reino Unido que vino al MD Anderson para aprender cirugía microvascular, ahora es profesor y participa en todos nuestros estudios clínicos y reconstrucciones.

Aquí hay otro caso de reconstrucción tardía, nuevamente, en mi opinión, la simetría en esta paciente es bastante buena, pero no es óptima. Los problemas con la radioterapia son claros, hay inconvenientes técnicos sobre la administración de radiación para no dañar el corazón y los pulmones, hay fallo del colgajo, necrosis grasa de sus colgajos, retracción, contractura y falla del implante. Les mostraré algunos datos del MD Anderson sobre fallos del implante secundarios a infec-

ción, contractura y dolor, hay una mayor necesidad de múltiples cirugías correctivas y malos resultados estéticos generales a largo plazo. En 2002, trabajando con el Dr. Kronowitz, un cirujano reconstructivo del MD Anderson, nuestro grupo desarrolló esencialmente este procedimiento llamado reconstrucción diferida-inmediata, diferida-diferida, entre pacientes que sabían que iban a necesitar radiación y que esto era un “puente” temporal, así que colocamos el expansor, lo desinflamamos para que la radiación pudiera administrarse de manera segura sin lesiones en los ganglios mamarios internos y el pulmón y luego siguió la reconstrucción con colgajo libre. De esta manera, se pasó de que todas las pacientes se retrasaran, a que solo algunas lo hicieran en este escenario, pero esta no es la situación ideal, seguro que ustedes lo saben. Figura 1.

Figura 1.

**2002 BRIDGE from no reconstruction and mastectomy alone  
Delayed-Immediate and Delayed-Delayed  
MD Anderson Multistage Approach to Combining Reconstruction and  
Radiation with a Tissue Expander**



**Complications, time delays to final reconstruction,  
sometimes preserved native skin not usable**

Kronowitz et al. Plast Reconstr Surg 2004; Ayoub et al. Ann Surg Oncol 2017

Figura 2.

## Delayed-Immediate Breast Reconstruction



Dr. Mark Schaverien

Esta es una paciente real que no le extirparon la piel en su mastectomía. Esto es como un año y medio después. Una contracción severa con un expansor, esto fue prepectoral. Por lo tanto, no siempre funciona con la preservación del colgajo de piel en este escenario. Figura 2.

Creemos que ahora habrá menos contractura con nuestra colocación prepectoral, pero eso está por verse.

Analizamos nuestra experiencia en este escenario entre las pacientes a las que se les administró el expansor tisular seguido de radioterapia y, como se puede ver en el control local en la pared torácica y los ganglios fue excelente, en el 99% no hubo recidivas y se tuvo una tasa acumulada de reconstrucción del 90%. Pero llamaré su atención sobre el hecho de que el 13% de estos expansores tisulares tuvieron que ser retirados por dolor severo de contractura, en realidad necrosis con el expansor tisular que se muestra a través de la infección de la piel y también a solicitud de las pacientes, por lo que puede ser útil, pero no es un escenario perfecto.

Fui a hablar a Europa y escuché en una conferencia en Londres, de hecho, también había algunos oradores de Alemania, donde cuando sabían que iban a administrar la radiación necesaria, la daban primero. Es decir, se irradiaron y luego se sometieron a la cirugía de cáncer de mama y a la reconstrucción inmediata. Así que pensé que esto era potencialmente de interés. Realmente no lo creía, sentía que iba a ser peligroso y no podía imaginar operar a una paciente tres semanas después de la irradiación ganglionar y de pared torácica completa. Pero me intrigó y lo analizamos en el MD Anderson. Entonces, en este escenario, primero se administra la radiación, operamos alrededor de las 3 semanas y se les realiza una reconstrucción mamaria inmediata.

Esto es de la Dra. Fiona MacNeill, que trabajó anteriormente en el Royal Marsden Hospital, y es una diapositiva suya. Ella dijo que es posible que podemos aumentar las tasas de reconstrucción inmediata si administramos la radiación primero, eliminando la necesidad de este expansor de tejido temporal, mejorando los resultados estéticos

a largo plazo, evitando el retraso de la radiación y tal vez esto podría ser costo efectivo. Esto es, acortar el curso hacia la reconstrucción completa, tal vez con menos procedimientos necesarios.

Decidimos analizar esto en el MD Anderson y hay bibliografía, pero no hay estudios randomizados entre la irradiación primero o la irradiación después de la cirugía. Creemos que la biología del tratamiento es una construcción histórica, es decir, simplemente administramos la irradiación después, pensamos que si administramos la irradiación seguirá habiendo el mismo efecto biológico que está disminuyendo la recidiva locoregional y que en realidad permite el aumento de la supervivencia en ciertas pacientes que reciben radioterapia.

Sabemos que la radioterapia neoadyuvante o preoperatoria se ha utilizado durante mucho tiempo en esófago, recto y sarcoma e hicimos un metaanálisis de artículos en la literatura mamaria. Se puede ver que el último fue el de los primeros resultados que vi de la Dra. MacNeill presentando el estudio PRADA. Estos fueron estudios extremadamente heterogéneos, no sé si alguien en esta sala tiene la edad suficiente, pero solíamos administrar radiación a las pacientes, recuerden, esto fue antes de que tuviéramos taxanos, antes de las terapias dirigidas, incluso antes de que descubriéramos el HER2 y estas pacientes progresarían con quimioterapia y solíamos administrar radiación primero, solo para poder operar después. Entonces, algunos de estos primeros estudios que verán, son de ese tipo de pacientes. Pueden imaginar si es un avance muy localizado, los colgajos serían solo una cobertura de esto, realmente un agujero, un defecto, y la paciente muchas veces tendría un seno reconstruido que no es óptimo, pero estamos ahora en 2023 y tenemos las inmunoterapias y usamos todo tipo de medicamentos que han aumentado la supervivencia y disminuido las recidivas.

Este estudio, la radioterapia preoperatoria o el estudio PRADA de radioterapia primaria con reconstrucción con colgajo de perforante epigástrica inferior, se publicó a finales del año pasado, en 2022, en el Lancet Oncology. Este fue un estudio innovador porque fue prospectivo, de nuevo un pequeño número de pacientes, pero creo que potencialmente con la capacidad de cambiar la práctica a pesar de que fue un estudio de fase 2 de un solo brazo.

Fueron solo 33 pacientes, todas requirieron mastectomía, radioterapia postmastectomía también, la mayoría recibió quimioterapia neoadyuvante y tuvieron de 3 a 4 semanas de lo que llaman radioterapia premastectomía y administraron lo que se llama hipofraccionamiento durante 3 semanas a la mama intacta y a los ganglios mamarios internos en aproximadamente el 36% de las pacientes. Para nosotros en los Estados Unidos, esta irradiación de los ganglios mamarios in-

ternos es un gran problema, por lo que no administramos radioterapia postmastectomía sin tratamiento de los ganglios intramamarios. ¿Por qué? Porque no son nada especial, pueden ser infraclaviculares, supraclaviculares. ¿Por qué no drenaría el seno a esos ganglios? Así que se pueden imaginar la toxicidad para una reconstrucción cuando esta área está siendo tratada aquí mismo en la mamaria interna. Solo hay algunos de ellos, pero en el MD Anderson todas las pacientes la reciben cuando tienen cáncer de mama localmente avanzado. Me refiero localmente avanzado, en nuestro estudio como en el de ellos la mayoría eran grandes tumores primarios T2, T3 la mayoría N2 algunos N3. Ahora, volviendo a los resultados del PRADA, una paciente tenía una descamación confluyente de grado 3 de la piel luego de la irradiación premastectomía, lo que causó cierto retraso. El objetivo primario del estudio fue una herida de 1 cm que requirió apósitos a las cuatro semanas después de la cirugía y esto ocurrió en 4 pacientes. Cuatro pacientes también tenían necrosis parcial de colgajo de espesor total (12%) y una necesitó injerto de piel de espesor parcial para corregir ese defecto. Tuvieron resultados tempranos del BREAST-Q que fueron favorables y no hubo recidivas locorregionales, como se puede ver en esta diapositiva. Por lo tanto, concluyeron que esto era seguro y factible.

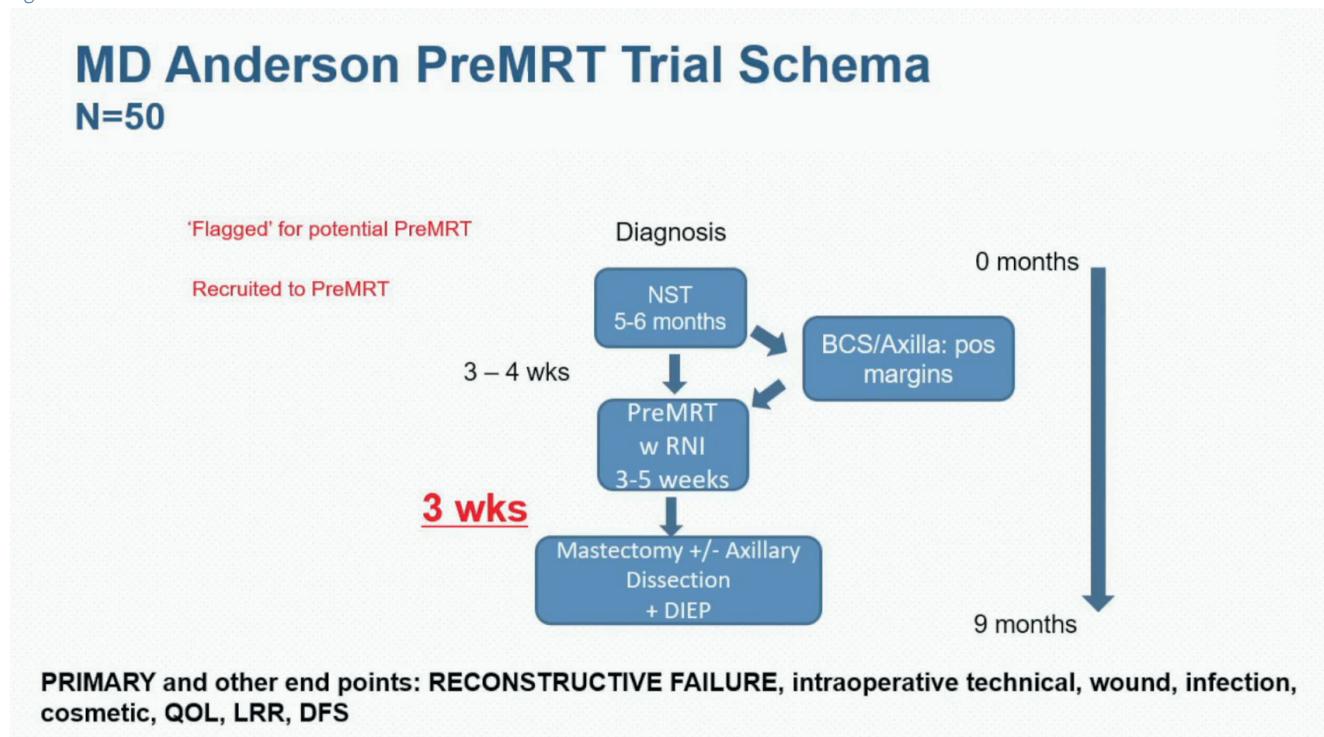
Entonces, ¿qué pasó en el MD Anderson? A mi cirujano plástico y a mí también nos impresionaron estos resultados, porque teníamos una experiencia tan pobre en estas pacientes que necesitaban radioterapia que sentimos que podría ser tan bueno o mejor si administráramos la radiación primero, pero era un estudio clínico, por lo que las pacientes tenían un consentimiento firmado para esto y, francamente, no sabíamos cómo sería en el MD Anderson. Tuvimos un estudio en el que dimos un fraccionamiento de radiación de 15 dosis versus la estándar, que es de 25 fracciones. En este gran estudio de 290 pacientes probamos la hipótesis de que la administración de una fracción más pequeña de radiación tendría un resultado de menos linfedema en esas pacientes, como una cohorte separada dentro de ese estudio más grande, tuvimos el estudio de radioterapia previa a la mastectomía donde la paciente tenía una solicitud específica, es un tratamiento experimental. Entonces, para ser elegible, la paciente necesitaba una mastectomía, quería una reconstrucción y definitivamente teníamos que hacerla, sabíamos antes de la operación que ella necesitaría con seguridad la irradiación. Una vez más, muchas pacientes con múltiples ganglios linfáticos positivos, así como grandes cánceres primarios de mama que no podíamos hacer una tumorectomía con reconstrucción oncoplastica, estas pacientes necesitaban la mastectomía y esta, por supuesto, sería nuestra prime-

ra opción. Así que las pacientes tuvieron que reunirse con nuestro equipo, el cirujano plástico más el médico radioterapeuta y tuvimos que decidir juntos que esto era lo óptimo y que para la paciente no era peligroso. Si ésta estaba de acuerdo, firmaba el consentimiento. Les diré que no sabía, como cirujano que ejerzo en el MD Anderson durante mucho tiempo, que cuando hacíamos la mastectomía y la reconstrucción inmediata le daban un boost a toda la reconstrucción, nunca supe eso. Tal vez así se explica cómo es que tuvimos tan malos resultados con esas contracturas. Pero estuvieron de acuerdo porque estábamos extirpando todo el seno, que dejarían de hacer este boost; trataron los ganglios linfáticos, trataron la piel por supuesto, pero recuerden que íbamos a extirpar el tejido mamario después de que administraran la radiación. Tampoco querían tratar los ganglios linfáticos con radiación si íbamos a hacer una disección axilar. Algunas pacientes, no sé si han oído hablar de ello aquí, se sometieron a esta cirugía, que describimos en el MD Anderson, llamada disección axilar dirigida, en la que extirpamos el centinela y el ganglio linfático que tenía el cáncer. En esos casos se trató esa zona de la axila, es decir, se trató una respuesta patológica completa, así que estas fueron solo algunas de las cosas que tuvimos que decidir antes de que las pacientes participaran en el estudio.

Este estudio involucró a 50 pacientes y ya se envió para su publicación hace dos semanas. Está todavía en revisión, pero ahora puedo compartir con ustedes parte de esta información. Las pacientes fueron atendidas por nuestro equipo, necesitaban tratamiento sistémico neoadyuvante que tarda de 5 a 6 meses con las terapias que administramos. Alrededor de 3 a 4 semanas después, recibieron radioterapia premastectomía. Teníamos la certeza de que íbamos a operar a estas pacientes a las 3 semanas de la irradiación. ¿Por qué? Porque así estaba claro para la gente en el Reino Unido con la que hablamos y visitamos y que también visitaron el MD Anderson en Houston, para que todos pudiéramos dialogar y hacer preguntas. Esencialmente copiamos su estudio, dijeron que si esperaban más tiempo había mucho tejido cicatricial que dificultaba los flaps de la piel, así como la cirugía axilar. Entonces decidimos que había que operar a las 3 semanas. Hubo algunas pacientes con retrasos, pero sin embargo recibieron mastectomía después de la radiación con reconstrucciones inmediatas con colgajo libre. Algunas recibieron disecciones axilares, otras no, basadas en otras cosas. Un resultado primario de este estudio fue el fracaso reconstructivo. Realmente no sabíamos que había tantos datos puntuales en un estudio, incluso con 50 pacientes. Por ejemplo, cómo se verían los vasos mamarios internos, si la reconstrucción sería difícil para los cirujanos microvasculares, había muchas incóg-

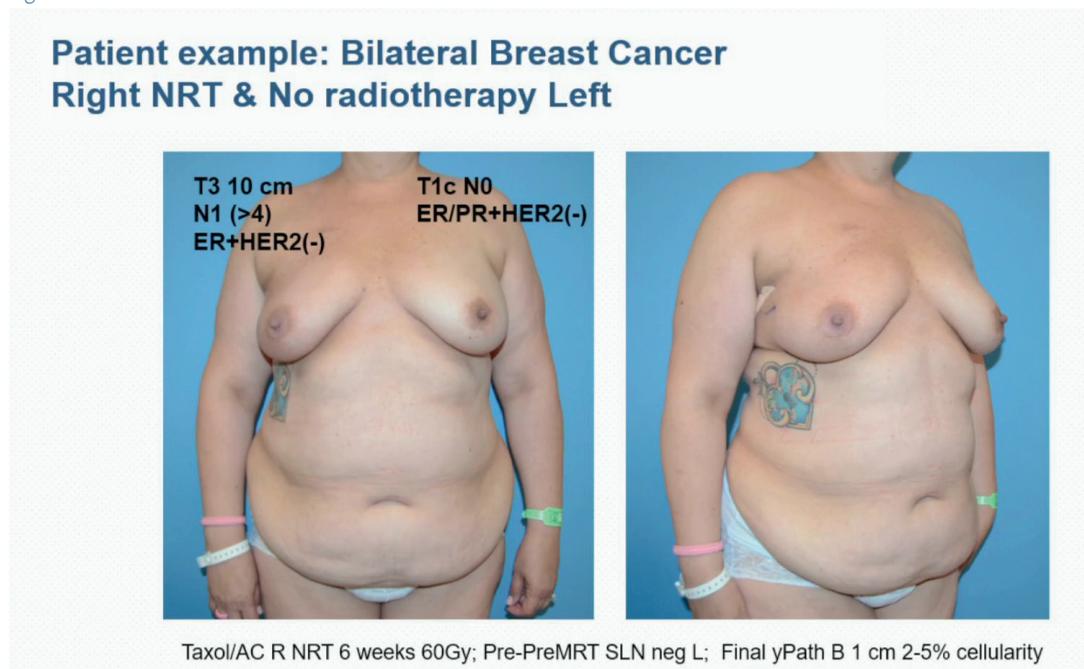
nitás y puedo decirles que estaba asustado y muy nervioso por esto, porque las cosas podrían ser diferentes, entre el Reino Unido y el MD Anderson Cancer Center. Figura 3.

Figura 3.



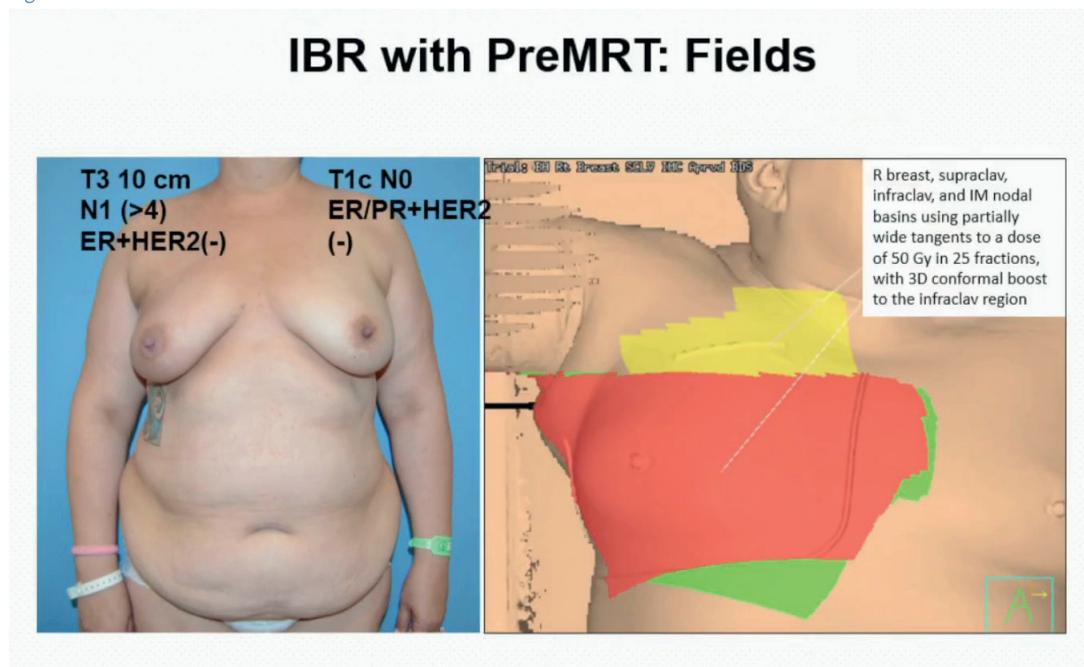
Esta fue nuestra primera paciente operada, la operé yo, tenía un cáncer de mama derecha muy avanzado localmente. Esto es importante y un gran control porque ella tenía cáncer bilateral, por lo que el otro seno era un cáncer de mama T1 primario pequeño, pero debido a que tenía un cáncer de mama tan localmente avanzado, como pueden ver, era RE positivo HER2 negativo, pero aún así le dimos quimioterapia. Lo necesitaba e involucraba todo el seno, por lo que realmente necesitaba una mastectomía. Este tipo de paciente no es una reconstrucción fácil para nuestros cirujanos plásticos, pero ella sirvió como un buen modelo para esta técnica. Figura 4.

Figura 4.



Este campo muestra la extensa radiación que se le administró a la paciente en su lado derecho, se pueden ver que los ganglios infraclaviculares, supraclaviculares e internos son tratados junto con la mama. Figura 5.

Figura 5.



Estas fueron anastomosis macrovasculares. El Dr. Schaverien fue el primer cirujano reconstructivo que hizo esto en nuestro hospital y no tuvo ningún problema, pero les diré que yo estaba muy nervioso y pensaba ¿cómo va a estar esta mama?, y realmente estaba bastante roja a las 3 semanas. Estaba muy preocupado por hacer, en este caso, una skin-sparing porque se involucraba el complejo areola-pezones. Finalmente la hicimos dos semanas después. Nuevamente tengan en cuenta que el seno izquierdo no tuvo radiación, el seno derecho y todos esos ganglios fueron tratados extensamente. A las 3 semanas es como hacer una hidrodisección, fue muy fácil encontrar los planos, la axila estaba perfecta, de hecho, la cirugía se sintió más fácil de lo que hubiese sido sin la radioterapia. Pero tuve que convencer a mis colegas, ¡inténtenlo!, ya saben, ahí la gente estaba nerviosa, y hubo también algunos nipple-sparing en este estudio. Figura 6.

Figura 6.



Esta imagen es a un año postoperatorio. La paciente estaba muy contenta con su reconstrucción, aunque no lo crean, aún con esos grandes parches de piel. No hay radioterapia a la izquierda, sé que es solo a un año, tengo fotos mucho más tardías, creo a casi cuatro años, pero no se puede ver mucha diferencia. Espero que les esté quedando claro por qué creemos que esto funcionará, porque cuando irradiamos implica lastimar los colgajos microvasculares de la piel. Por lo tanto, creemos que traer este colgajo saludable con bue-

na vascularización ayudará a la curación de la piel. Esto aún está por determinarse porque solo tenemos un seguimiento muy corto, pero en principio parece estar funcionando. Figura 7.

Figura 7.



Estos son los resultados generales y puedo hablar más de ello si tenemos tiempo para las preguntas, pero hubo 50 pacientes, mediana de edad 48 años, el 100% recibió reconstrucción mamaria inmediata, estaban localmente avanzadas. Este fue un estudio randomizado, la mitad recibió hipofraccionamiento, la otra mitad recibió fraccionamiento estándar. Como pueden ver, tuvimos 4 cirugías conservadoras del pezón y las cirugías se realizaron a los 23 días después de la radiación, no tuvimos pérdida completa del colgajo, 2 pacientes recibieron expansores de tejidos porque en el último minuto por alguna razón, problemas técnicos, etc., ambos requirieron una reoperación no planificada, esto fue al principio del estudio, por lo que eliminamos a cualquiera que tuviera expansores de tejidos porque tenían que ser explantados y había infección. No queremos hacer eso, pero, por supuesto, lo informaremos en nuestro artículo. Hubo una paciente que requirió desbridamiento quirúrgico por necrosis cutánea de espesor total. No ha habido recidivas en un seguimiento de 32 meses y los resultados de los informes de las pacientes son bastante positivos en este momento, también se han enviado para su publicación, es decir, cómo está la paciente, si se arrepintió de la decisión de participar en el estudio, cuál cree que es el resultado cosmético, etc. Figura 8.

Figura 8.

### Results: MD Anderson PreMRT Trial Cohort

- 50 pts enrolled; median age 48 years; 100% received IBR
- 24 randomized to hypofractionated and 26 standard fractionation
- Mastectomy (SSM; 4 NSM) performed at a median of 23 days (IQR 8.5) after PreMRT
- No complete autologous flap losses
- Two patients received tissue expanders and both required unplanned operation (one with explantation)
- One patient required operative debridement for full thickness skin necrosis
- No recurrences at a median f/u of 32.5 months (range 5-119)

Schaverien, Hoffman, Singh *et al*; submitted 2023

Creo que dejé en claro que hubo 290 pacientes que recibieron su radioterapia postoperatoria normal en este estudio. Solo la mitad de las pacientes se sometieron a reconstrucción -todas recibieron expansores-, por lo que creemos que este nuevo método, si resulta ser seguro, permitirá que más pacientes se sometan a una reconstrucción mamaria inmediata. Figura 9.

Figura 9.

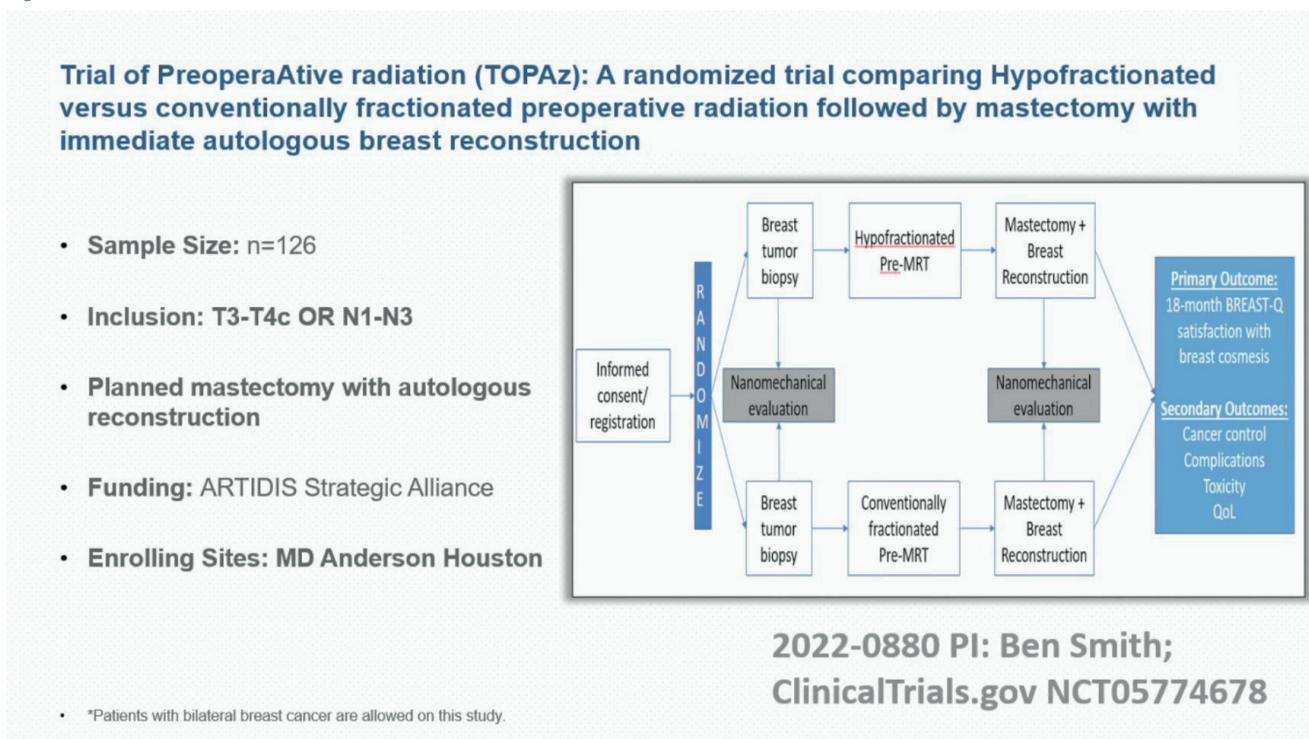
### Results: MD Anderson standard PMRT concurrent Trial Cohort

- 290 patients concurrent trial enrolment with radiation dose/fractionation randomization
- Only 49% (142, received IBR; all TE and 1 direct to implant, and none autologous)
  - 27 (19%) required TE explanation (infection/exposure/pain)

También estamos muy satisfechos con los resultados y las pacientes están interesadas, por lo que tenemos un nuevo estudio que está reclutando ahora. Una vez más, no nos queda claro qué fraccionamiento podríamos, por cierto, no detectar ninguna diferencia en las complicaciones relacionadas con la cantidad de radiación que admi-

nistraron, pero vamos a volver a randomizar a estas pacientes, creo que 126. También hay algunos criterios de valoración biológicos secundarios interesantes que vamos a analizar y es posible que escuchen esto en el futuro, pero hay alguna evidencia al observar las fibras de colágeno de que podríamos predecir la toxicidad y los efectos de la radiación, y hay una compañía que nos está ayudando con este estudio en el que están analizando, quiero decirlo bien porque no es en absoluto mi campo, están estudiando la microscopía atómica, no pregunten, no lo sé, pero estas pacientes tienen eso en su tejido antes y después y también obtendremos más resultados sobre eso. Por supuesto, ese no es el resultado principal, se puede ver, nuestro objetivo principal es cómo percibe la paciente su reconstrucción y, por supuesto, la supervivencia del control local secundario. Figura 10.

Figura 10.



Para concluir, creo que está muy claro que la radioterapia complica la reconstrucción cuando la mastectomía con reconstrucción está indicada y deseada. En nuestro país muchas pacientes no tendrán una reconstrucción inmediata debido a este problema, particularmente cuando se irradian los implantes o expansores tisulares. Creemos que la secuenciación de radioterapia antes de la cirugía es factible y nuestros pequeños estudios prospectivos iniciales demuestran la seguridad para facilitar la reconstrucción definitiva e inmediata y, como todo en el cáncer de mama, lo que necesitamos principalmente es

tener equipos multidisciplinares que trabajen juntos en el interés de las pacientes y por supuesto, estudios clínicos para demostrar si esto es o no es seguro.

Muchas gracias por su atención.