

NUEVAS FRONTERAS DEL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA CUÁNDO Y CÓMO REALIZAR LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

Prof. Umberto Veronesi

Creo que la presentación del Prof. Viale les ha demostrado que el problema del ganglio centinela (GC) abrió una serie de interrogantes importantes, y que el GC se transformó en uno de los temas principales para el desarrollo de la investigación en el campo mamario.

Yo brevemente trataré de focalizarme hoy en las indicaciones y contraindicaciones del GC. Pero debemos encuadrar este tema dentro de la historia de la cirugía de los tumores de la mama. Una historia que comenzó hace 30 años, cuando un grupo de cirujanos, conmigo incluido, decidió cambiar completamente el concepto del tratamiento del cáncer de mama.

Hasta fines de la década del 60 la regla era darle a las pacientes el máximo tratamiento tolerable, el máximo de cirugía, el máximo de radioterapia y el máximo de terapias sistémicas, con resultados desastrosos, porque las mujeres tenían miedo de descubrir un tumor en su mama, y esto retardaba el diagnóstico precoz.

Entonces, propuse la idea de pasar a la posición totalmente opuesta, que es el tratamiento mínimo efectivo. Para hacer esto sabíamos que había que realizar estudios progresivos, tratando de confrontar las terapias tradicionales con las terapias cada vez menos agresivas. Fue así, que comenzamos en 1969 un gran proyecto de reducción de la agresividad, tratando como primera fase la conservación de la mama; como segunda fase, conservación de los ganglios axilares; y la tercera fase, la reducción de la radio-

terapia.

Para tener resultados aceptados por la comunidad internacional, es necesario hacer estudios *randomizados*. Los estudios de observación no son aceptados como valederos y entonces el trabajo que teníamos ante nosotros era enorme.

Para la primera fase, he logrado en 1969 convencer al Profesor Denoix, que entonces era Jefe del Meeting de Ginebra de la OMS, a poner en la agenda una hipótesis de un estudio clínico sobre las técnicas del tratamiento de la mama con conservación de la misma. Éste fue el primer paso, que fue difícil de ser aceptado, hubo mucha discusión, pero finalmente fue posible comenzar con este estudio.

¿Qué significa cirugía conservadora? Puede ser pequeña o más grande. Entonces se presentaron dos opciones (la primera por sugerencia mía): cirugía conservadora lo más completa posible, para evitar recidivas, que era la cuadrantectomía. Yo estaba convencido y lo había investigado, que los tumores de mama durante un largo período quedaban encerrados en su lóbulo en la mama. Hay 10 ramas ductales, dentro de las cuales se desarrolla durante un cierto período el cáncer de mama, tanto invadiendo como por vía intraductal. Yo estaba convencido que había que extirpar todo un lóbulo mamario; entonces, llamé a mi técnica "lobectomía". Pero los cirujanos no comprendían qué era, porque el lóbulo no tiene una entidad

anatómica clara. Entonces concebí el término "cuadrantectomía", que no es tan adecuado pero daba al cirujano la clara percepción de que era una intervención completa, de una cierta extensión.

Un grupo americano tuvo una posición diferente que constituyó la opción 2. Esta opción parte del principio que el tumor de mama es una enfermedad sistémica desde el comienzo. Por ello, la cirugía no tiene un rol contundente, por lo tanto debe ser sólo una cirugía reductora, tumorectomía, para facilitar luego la radioterapia, y las recidivas serían un indicador de alta malignidad.

Esos eran los dos conceptos de Bernie Fisher, de esa época.

A comienzos de la década del 70 iniciamos un estudio comparando la mastectomía de Halsted con la conservación mamaria. A 30 años no hubo diferencia entre las dos curvas de supervivencia. Hoy podemos decir que gracias a nuestros estudios, aproximadamente 300.000 mujeres por año salvan sus mamas en el mundo. El estudio de Fisher, publicado unos años después, confirmó totalmente nuestros datos.

Ahora veamos el tema real de hoy, que es el mapeo de los ganglios regionales. Ya estaba claro que disecar los ganglios axilares sanos producía grandes problemas. Entonces decidimos usar en la mama el mismo procedimiento que habíamos experimentado en el melanoma, que fue el GC. Los norteamericanos habían partido con el uso del colorante azul con éxito. Nosotros queríamos probar con trazadores radioactivos, es decir, el uso de un radioisótopo que marcara una albúmina coloidal humana. Hicimos estudios entre 1993 y 1996 para identificar la magnitud de la molécula que fuera lo suficientemente pequeña para ir al GC. Hemos probado con ^{99}Tc con 50-80 nm (no nos fue bien) hasta llegar a cifras entre 200-400 nm, con lo que encontramos la metodología perfecta, porque se identificaba sólo el GC. Hicimos un estudio de validación, otro estudio *randomizado*, y luego decidimos el uso

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA Instituto Europeo de Oncología (1996-2006)	
Estudio de validación	371
Ensayo <i>randomizado</i>	516
Biopsia del GC de rutina	10.298
TOTAL	11.185

Figura 1

de rutina de la biopsia del GC a todas las pacientes. Hoy tenemos aproximadamente 12.000 casos, que es la casuística más grande del mundo (Figura 1).

En 1998 hemos comenzado un estudio *randomizado*, con disección axilar por un lado y biopsia del ganglio centinela sólo si éste es positivo, en el otro brazo. Luego de 7 años comprobamos que no había ninguna diferencia en la supervivencia global. Por ello la biopsia del GC se ha convertido en un *gold estándar*, en los casos de cáncer de mama con ganglios aparentemente negativos.

¿Cuándo no se indica? Históricamente se contraindicaba después de cirugía mamaria, en enfermedad multicéntrica, después de quimioterapia, después de biopsia previa del GC, durante el embarazo, en cáncer de mama en el hombre, y en el CDIS. Nosotros probamos en todos estos casos.

Después de cirugía mamaria lo hicimos en 543 mujeres, 498 eran con biopsia de escisión y 36 con cuadrantectomía. Tuvimos un resultado excelente, con una tasa de identificación del 99%.

En el caso de multicentricidad, la hipótesis es que si hay focos múltiples, obviamente pueden drenar en ganglios diferentes, y esto aumenta la tasa de falsos negativos. En estos casos hemos probado dos soluciones. Una es hacer una inyección subdérmica del radiotrazador cerca de los diferentes carcinomas primarios, y la otra es hacerla en el área subareolar. Tuvimos aquí 208 casos con buenos resultados, 100% de identificación; el promedio de GC extirpados fue

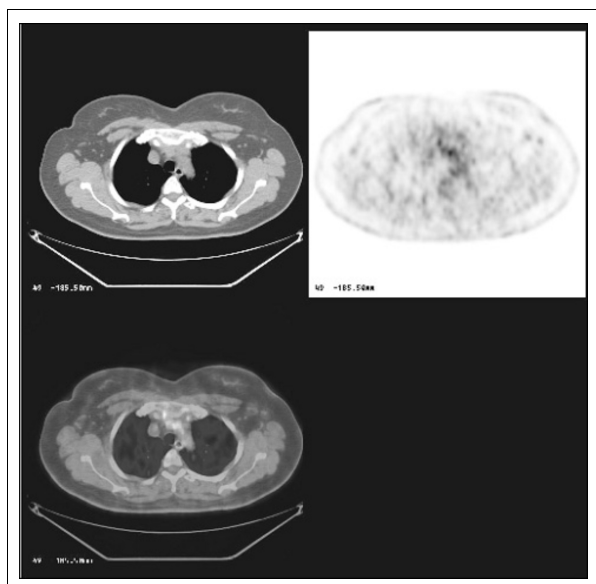


Figura 2

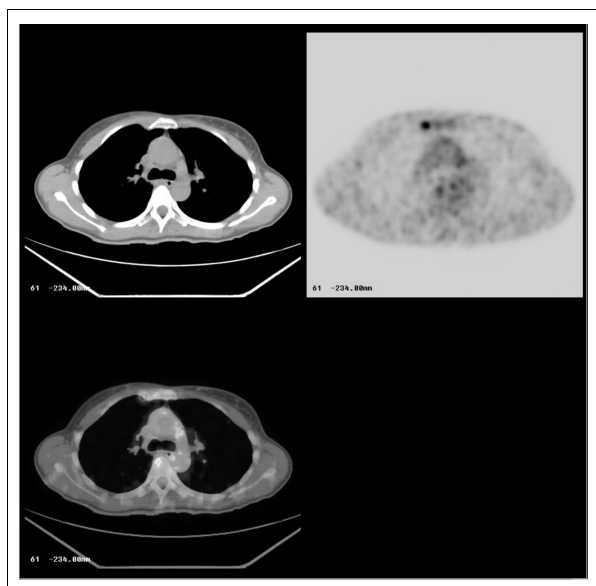


Figura 3

de 1,6; y el número de GC positivos que encontramos fue del 53%. Esto confirma que encontramos la solución.

La quimioterapia neoadyuvante no es obstáculo, pues hay un metaanálisis reciente que demostró que sobre 21 estudios diferentes con 1.273 casos, el porcentaje de identificación fue



Figura 4

del 95% y el de falsos negativos 5%; o sea, son bajos.

En cuanto a biopsia previa del GC, se puede presentar el caso de una paciente con un segundo tumor o una pequeña recidiva, y es importante conocer el estado de la axila. Entonces, nosotros hemos intentado hacer una segunda biopsia en la misma paciente. Se publicó en *Annals of Surgical Oncology* (Intra M, et al. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1-6). Sólo tuvimos 18 casos, donde hallamos metástasis en dos de ellos; los otros 16 casos los seguimos con atención y todos andan bien, sin recidivas axilares.

En el embarazo ¿qué hacer? La regla general era nada, pues las radiaciones podían dañar al feto. Nosotros hicimos un estudio en mujeres no embarazadas, premenopáusicas, y demostramos que no hay concentración significativa del radiotrazador, excepto en el sitio de inyección y en el ganglio. Por lo tanto, hemos concluido que cuando la técnica se realiza en forma correcta, no hay riesgo para el feto.

Con respecto al cáncer de mama en el hombre, no hay razón para que no funcione. En 75 pacientes tuvimos una identificación del 100%, y en 6 casos sobre 32, eran metastásicos.

En el carcinoma intraductal (CDIS), ustedes saben que la regla debería ser no hacer GC, porque por definición el CDIS no da metástasis. En

FDG-PET Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA				
	FDG-PET		Biopsia del ganglio centinela	
	n	%	n	%
Sensibilidad	38/103	37	99/103	96
Especificidad	128/133	96	133/133	100
Valor de predicción positivo	38/43	88	99/99	100
Valor de predicción negativo	128/193	66	133/137	97
Exactitud global	166/236	70	232/236	98

Figura 5

viejas series se ve que es muy raro, aproximadamente el 1% tiene metástasis axilares. Nosotros hicimos el GC en 768 casos y hemos encontrado aproximadamente el mismo porcentaje (1,8%), y por lo tanto 14 casos sobre 768 tenían GC positivo; pero en todos los casos el GC era el único positivo, porque hicimos disección axilar para verificar la situación y todos los ganglios estaba sanos. En 11 sobre 14 casos sólo había micrometástasis. Hemos intentado ver si de estos 14 casos con GC positivo comparados con los casos con GC negativo había grandes diferencias, pero excluidas las dimensiones del primario y los comedo, todas las otras variables eran iguales.

Entonces, ¿qué hacer? En principio, dado el bajo riesgo metastásico, se podría pensar que la biopsia del GC no está indicada. Pero hay un problema, cuando hacemos una biopsia en un CDIS, no sabemos si va a seguir siendo CDIS en el examen definitivo; porque tenemos entre 10-30% de los casos en los cuales el examen por congelación muestra un CDIS y en el examen definitivo se demuestra como invasor. En su conjunto, considerando la facilidad con que se hace un GC, convendría hacerlo para evitar a la paciente una segunda intervención. Esto sería una opción razonable, especialmente en el CDIS extenso.

Para concluir, las contraindicaciones clásicas que cité antes, no son ya contraindicaciones. En todos estos casos es factible el centinela y queda como opcional en el CDIS. Creo que

debe decidirse en cada caso en base a las dimensiones del tumor o al tipo de carcinoma. La única contraindicación absoluta es la presencia de ganglios axilares metastásicos.

Hablando sobre el futuro, como dijo el Prof. Viale, lo ideal sería llegar un día a no hacer no sólo la disección axilar sino tampoco el GC. Eso sería realmente un gran paso hacia adelante. Él demostró las dificultades basándose solamente en el aspecto patológico del tumor primario; nosotros estamos tratando de ver si existen medios de diagnóstico no invasivos, gracias al progreso de las técnicas de imagen, que nos indiquen la situación de los ganglios axilares. Hemos evaluado la tomografía FDG-PET con flúor marcado, así como un buen examen ecográfico, que mejora año a año, quizás con citología guiada por ecografía.

En las Figuras 2 y 3 se ven en la PET dos metástasis pequeñísimas ocultas. En la Figura 4 vemos en una ecografía una metástasis circunscrita. Hemos hecho un estudio comparando la PET con la biopsia del ganglio centinela, con 236 pacientes consecutivas; y a todas les hicimos ambos estudios. Si uno de los dos era positivo, se hacía la disección axilar completa. En la comparación vimos que la sensibilidad de la PET es muy baja y puede haber muchos falsos negativos, pero la especificidad es muy alta, o sea cuando la PET es positiva, es realmente así (96%) (Figura 5). De los 236 casos, en 193 la PET era negativa, pero el GC era positivo en 65 pacientes, o sea que tuvimos 65 falsos nega-

COMPROMISO DE GANGLIOS AXILARES Y DE LA CADENA MAMARIA INTERNA				
Ganglios axilares	Ganglios MI	Número de casos		
Negativo	Negativo	403	(61,8%)	10,3%
Positivo	Negativo	182	(27,9%)	
Negativo	Positivo	17	(2,6%)	
Positivo	Positivo	50	(7,7%)	
		652		

Figura 6

tivos. Esto hace concluir que la PET no es confiable si es negativa. En 43 casos la PET fue positiva y luego se hallaron 34 GC positivos, y por lo tanto hay una buena concordancia, pero en 9 casos hubo GC negativos. Hemos hecho la disección axilar en esas 9 pacientes y hallamos 5 casos con GC negativos y 4 con GC positivos. O sea, que en 5 casos tuvimos un falso positivo en la PET, pero en 4 casos un falso negativo en la biopsia del GC. Hemos concluido que si la PET es positiva, es confiable.

No podemos hacer PET en todas las pacientes por su costo elevado, pero estaría indicada en tumores grandes (>2 cm), en ganglios palpables grandes (dudosos) en la ecografía axilar, o cuando en la palpación hay ganglios claramente positivos.

Para concluir, dos palabras sobre la mamaria interna, es el otro aspecto del mapeo. Ustedes saben que el centinela se puede hacer en la axila; no se puede hacer (pues no hay GC) en la ca-

dena mamaria interna. La técnica de biopsia de la mamaria interna es muy simple, se usa la misma incisión que en el cuadrante. Sobre 650 casos que hemos hecho, tuvimos el 10% de positivos y en 17 casos era negativa la axila y positiva la cadena mamaria interna, lo que cambió completamente el pronóstico y la terapia de estas pacientes (Figura 6). Nosotros hacemos RT sobre la cadena mamaria interna, pues se bloquea la difusión hacia la pleura. Concluimos que el carácter positivo de la cadena mamaria interna tiene el mismo valor de pronóstico que la axila positiva. En la década del 60 Haagensen decía que el carácter positivo de la cadena mamaria interna era de muy mal pronóstico. Hoy las cosas cambiaron, gracias al diagnóstico precoz, las técnicas quirúrgicas, la terapia adyuvante. Lo más importante es que lo que se consideraba como pronóstico de incurabilidad, hoy no nos presenta ningún obstáculo, lo que nos alienta a hacer los mapeos regionales.