

## VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA LINFÁTICO Y LA IMPORTANCIA DE LAS MICROMETÁSTASIS PERSPECTIVAS DE LA NSABP

**Thomas B. Julian**

El Cuadro 1 muestra el estudio NSABP B-04 que fue el primero que estudió los ganglios de la axila, para tomar la decisión de si se necesitaba realmente disecarlos. En este estudio, las pacientes que tenían cáncer de mama operable y que clínicamente tenían ganglios negativos, fueron *randomizadas* a una mastectomía radical, una mastectomía total o una mastectomía total con radioterapia. Este estudio terminó la inclusión de pacientes en 1974. En la sobrevida global, realmente no se observó diferencia de sobrevida para los tres grupos de pacientes. Sea que se hubieran sometido a una linfadenectomía, se hubieran dejado los ganglios o se hubieran tratado con radioterapia. Nosotros sabemos a partir de ese estudio que por lo menos el 40% de las pacientes, en cada uno de los brazos de este estudio, tenía ganglios positivos. Esto preparó la escena para la pregunta: ¿si a las pacientes que tienen ganglios negativos clínicamente, hay que hacerles linfadenectomía?, porque no parece marcar una diferencia en cuanto a su sobrevida. Estos datos han estado entre nosotros 25 años.

Yendo hacia el presente, tenemos el estudio NSABP B-32. Este es el estudio más grande *randomizado* que se haya hecho para estudiar pa-

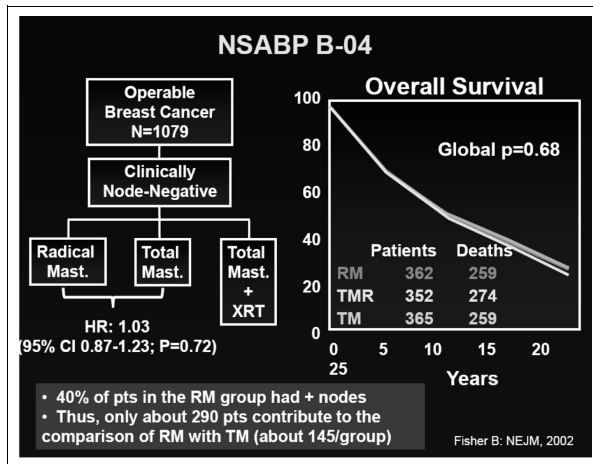
cientes que tenían ganglios axilares clínicamente negativos. Fueron *randomizadas* a una biopsia de ganglio centinela con una linfadenectomía axilar o bien una biopsia de ganglio centinela sola. Esas pacientes luego se hacían una prueba de ganglio; si el centinela era negativo, no se hacía una disección axilar ulterior. Si el ganglio centinela era positivo, entonces a las pacientes se les hacía la disección de los ganglios axilares. Este estudio enroló 5.600 pacientes; o sea, que fue el estudio más grande con respecto al ganglio centinela que se haya hecho jamás. Comenzó en el año 1998 y terminó en el año 2004 con la inclusión de pacientes.

Los objetivos primarios de este estudio fueron determinar si la biopsia del ganglio centinela sola era equivalente a la disección axilar, con respecto al control regional; para determinar si la biopsia del ganglio centinela era equivalente a la disección de los ganglios axilares, con respecto a la sobrevida global y a la sobrevida libre de enfermedad; y además, determinar si la morbilidad con las biopsias del ganglio centinela solo era significativamente menor que con la disección de los ganglios axilares.

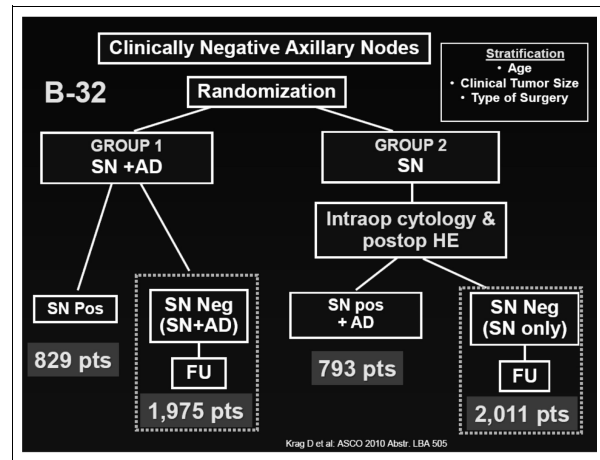
En el Cuadro 2 se puede observar todo el esquema completo de este gran estudio y las pa-

---

Professor of Surgery, Drexel University College of Medicine.  
Assistant Professor of Surgery, Temple University.  
Director, Breast Surgical Oncology, West Penn Allegheny Health Care System.  
Senior Surgical Director, Medical Affairs, NSABP.  
Allegheny General Hospital Pittsburgh, PA.



Cuadro 1



Cuadro 2

cientes que fueron incluidas. Las pacientes tenían ganglios clínicamente negativos. Se randomizaron al Grupo 1, a las que se les hizo la biopsia y disección axilar. Se puede ver que 829 pacientes tenían ganglios positivos y 1.975 pacientes ganglios negativos. En el Grupo 2, pacientes que se les hizo la biopsia del ganglio centinela sola, había 793 pacientes que tenían ganglios positivos y 2.011 pacientes con ganglios negativos. Nótese que los grupos estaban muy balanceados. Esto fue reportado por el Dr. Krag en ASCO en el año 2010.

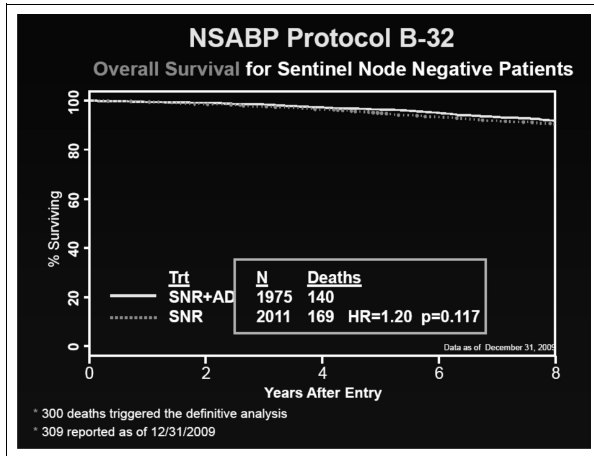
Los resultados técnicos de este trabajo fueron: la tasa de identificación, es decir, hallar un ganglio centinela fue de 97%, altísima. La tasa de falsos negativos fue alrededor de 10%, pero hay que saber que esto ocurría al comienzo de la década del 2000, donde estaba recién comenzando el trabajo con el ganglio centinela. El número promedio de ganglios centinela era tres. El ganglio centinela fue positivo, de por sí solo, en 61% de los casos. Los factores que afectaron significativamente la capacidad de encontrar un ganglio centinela fueron la edad, el tamaño del tumor y la localización del tumor. Los factores que afectaron significativamente la tasa de falsos negativos fueron el tipo de biopsia; es decir, si a la paciente se le hacía una biopsia con aguja gruesa, la tasa de falsos negativos era menor

que si se le hacía una biopsia con cirugía a cielo abierto. Además, la cantidad de ganglios removidos afectaba también la tasa de falsos negativos; cuanto más ganglios centinela se sacaban, menor era la tasa de falsos negativos.

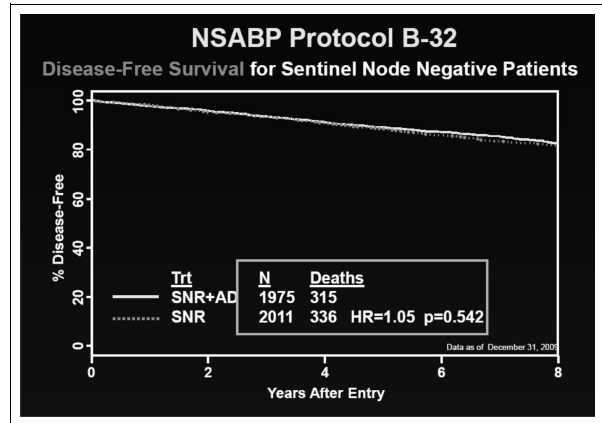
En este estudio, las características de ingreso de las pacientes estaba muy balanceada. Tenían edades similares, raza similar, tamaño tumoral, plan de tratamiento quirúrgico. Inclusive la radioterapia estaba muy balanceada, 85% y 84%. También la terapia sistémica era muy balanceada, alrededor del 82%. Todos esos factores son sumamente importantes en un estudio *randomizado*. Tener ambos brazos del estudio equilibrados, lo hace más justo y más objetivo.

El Cuadro 3 ilustra la sobrevida global de las pacientes con ganglios centinela negativos. Se puede ver una línea curva punteada y una llena. Se puede observar que con el tiempo, no hay diferencia de sobrevida en todo este período de 8 años; ya sea que a las pacientes se les hubiera sacado el ganglio centinela solo o el ganglio centinela con la linfadenectomía axilar.

En el Cuadro 4 se pueden ver las curvas de sobrevida libre de enfermedad en pacientes que tenían ganglios centinela negativos. Nuevamente a los 8 años, realmente no hubo ninguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad en todo este período. El *hazard ratio* es HR=1,05 y



Cuadro 3



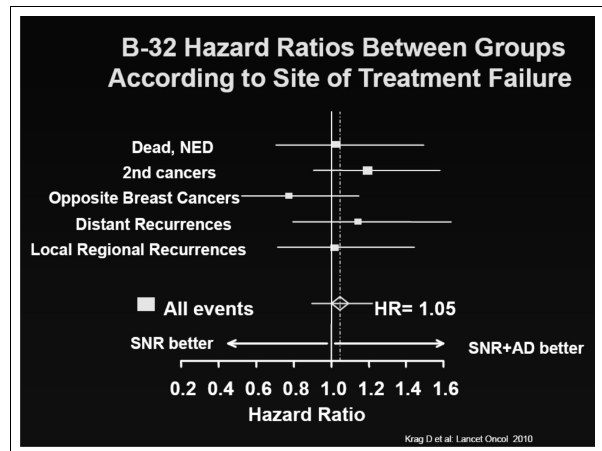
Cuadro 4

el valor  $p=0,542$ .

El diagrama del Cuadro 5 muestra HR (*hazard ratio*), entre los grupos de acuerdo con el sitio de fracaso del tratamiento. Se puede observar que las pacientes tenían la misma tasa de mortalidad; o sea,  $HR=1$ . Segundos cánceres eran más factibles en el grupo, a quien se le hizo la linfadenectomía axilar. Cáncer en la mama contralateral era mayor en el grupo a quien solamente se le había hecho la biopsia de ganglio centinela. Recidivas a distancia un poco mayor en las que se incluyó la linfadenectomía. Pero las recidivas locales/regionales son idénticas en ambos grupos. También se puede ver que para todos los eventos fue  $HR=1,05$ ; o sea, un número muy bueno, estadísticamente hablando.

En las recidivas locales y regionales como primeros eventos, se puede observar que las recidivas locales en la mama fueron idénticas en ambos grupos; 54 casos en el Grupo 1 y 49 casos en el Grupo 2. Las recidivas de los ganglios axilares (sea que se les hubiera hecho la biopsia de ganglio centinela sola negativa, o lo mismo pero con linfadenectomía axilar) son casi idénticas (0,1% y 0,3%, respectivamente). Las recidivas extraaxilares en ganglios que aparecían en el área supraclavicular o en la cadena de la mamaria interna, también eran idénticas (5 [0,25%] y 6 [0,3%], respectivamente).

Uno de los puntos finales del estudio fue observar la morbilidad causada por la linfadenectomía axilar. Esto fue presentado en el *J Surg Oncol* en el año 2010. Las pacientes que tenían déficit de abducción del hombro fue mayor en el Grupo 1, con una significación estadística: 19% *versus* 13%. El linfedema fue superior en el Grupo 1; es decir, a las que se les había hecho la linfadenectomía axilar, 28% *vs.* 17%, una diferencia estadísticamente significativa. Las pacientes con la disección de los ganglios axilares tenían parestesia 31% *vs.* 8%; y también más hormigueo en el brazo, 13% *vs.* 7%. Los cuatro ítems fueron estadísticamente significativos, y peores para el grupo que fue sometido a linfadenecto-



Cuadro 5

Quality of Life Sub-study	
• 789 SN-negative patients	
• Questionnaires: Weeks 1 & 2-3. q6 months through 3 years.	
• AD > SN	
• Ipsilateral arm and breast symptoms	p<0.002 all
• Restricted work and social activity	
• Impaired QOL	
• From 1 – 3 years	
• <15% of either group reported moderate or greater severity	
• Arm morbidity was greater with AD than SN, but lower than expected even for AD.	
Land et al, JCO, 2011	

Cuadro 6

mía axilar, aparte del ganglio centinela. Fue menor en aquellas a quienes sólo se les hizo una biopsia del centinela.

Este estudio también tiene un subestudio muy importante de calidad de vida sobre casi 800 pacientes (Cuadro 6). Se notaron diferencias entre las pacientes con linfadenectomía axilar o solamente con biopsia del centinela. Las pacientes a quienes se les agregó la linfadenectomía axilar, tenían más síntomas en la mama y en el brazo. Tenían más restricción de su actividad laboral y también social; además, sentían que su calidad de vida era peor, comparadas con las otras pacientes a quienes solamente se les había hecho la biopsia del ganglio centinela. Después de alrededor de 3 años, el número empezó a disminuir un poco en ambos grupos, pero de cualquier manera siempre se sostiene la diferencia entre el grupo con la disección axilar y el grupo sólo con la biopsia del centinela. Se pensó que la morbilidad del brazo era mayor con la disección axilar que con la biopsia del centinela, pero no tan grande como era lo esperado. Esto puede ser porque los cirujanos también eran más diestros en hacer la disección axilar, causando menos problemas. Pero sin embargo, la linfadenectomía axilar sigue causando más efectos secundarios para el brazo.

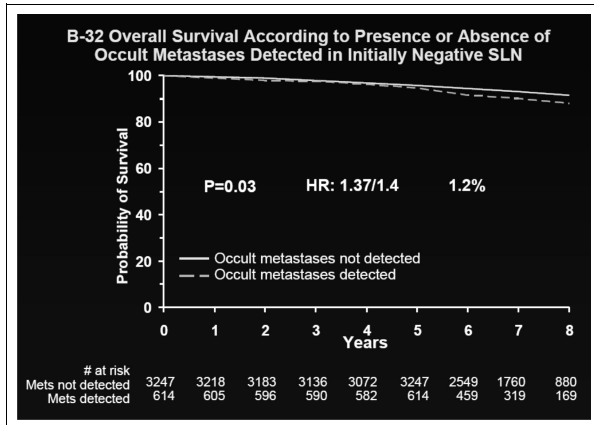
En conclusión para este estudio (NSABP B-

32) no se encontró ninguna diferencia significativa entre la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad o el control regional. La morbilidad se vio disminuida para las pacientes a quienes solamente se les había hecho la biopsia del ganglio centinela. Creo que podemos con mucha firmeza decir que cuando la biopsia del ganglio centinela es negativa, la cirugía del centinela, solamente, sin linfadenectomía axilar es apropiada, es segura y es efectiva, como terapia para pacientes con cáncer de mama que solamente tienen ganglios clínicamente negativos. Esto es un hallazgo sumamente importante de un estudio tan grande.

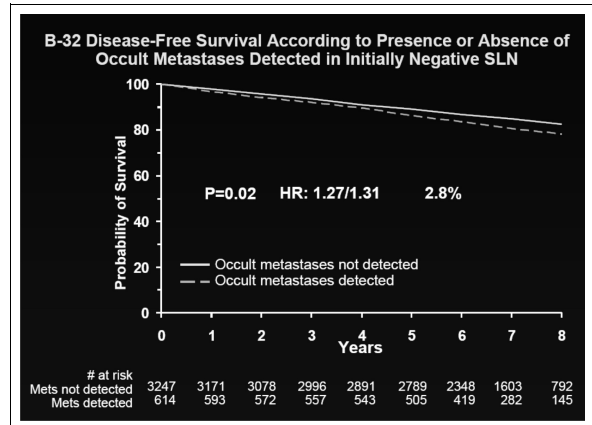
El NSABP B-32 tenía otros objetivos secundarios que eran, por ejemplo, determinar si la biopsia del ganglio centinela era equivalente a la disección axilar de los ganglios, en cuanto al pronóstico. Pero lo que es más importante, determinar si un análisis mucho más detallado del ganglio centinela, histológicamente negativo, identificaba algún grupo de pacientes que tuviera mayor riesgo de hacer una recidiva sistémica.

En otra parte del estudio se consideró a las pacientes que tenían ganglios centinela negativos. Esos ganglios centinela fueron estudiados en busca de metástasis ocultas. Hubo aproximadamente unas 4.000 pacientes que tenían ganglios centinela negativos. Luego cada uno de esos ganglios centinela fue evaluado con inmunohistoquímica en el laboratorio de anatomía patológica y además, con cortes más profundos. Lo que se encontró en todo ese grupo de casi 4.000 pacientes es que 616 casos, tenían metástasis ocultas positivas, casi un 16%; 430 pacientes tenían cúmulo de células tumorales aisladas (11%); 162 pacientes tenían micrometástasis y 14 pacientes macrometástasis, que no se habían observado en los cortes estándar de hematoxilina eosina.

El gráfico del Cuadro 7 es sumamente importante ya que muestra que la sobrevida global entre las pacientes que tenían o no metástasis ocultas, fue muy distinta. Se puede observar



Cuadro 7



Cuadro 8

que el HR era de 1,4 no ajustado y 1,4 ajustado; el valor  $p=0,03$ . Las pacientes con metástasis ocultas que se habían encontrado en el ganglio centinela inicialmente negativo, anduvieron peor en cuanto a la sobrevida global en el 1,2%, comparado con las pacientes que habían tenido ganglios centinela negativos y luego las biopsias completamente negativas. Una diferencia real, pero muy pequeña.

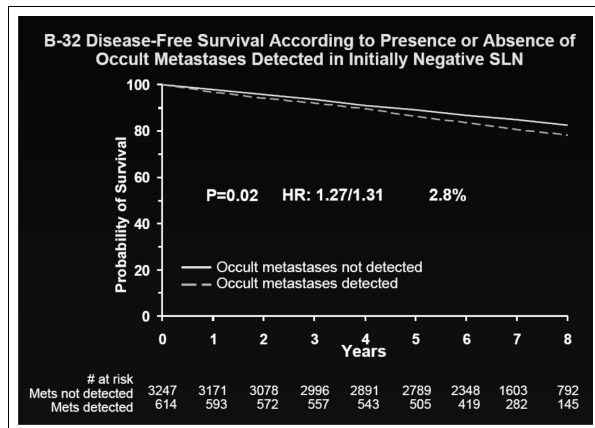
En el gráfico de la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos, encontramos nuevamente que el grupo que tenía las metástasis ocultas en el ganglio centinela, anduvo peor que aquellas pacientes que tuvieron biopsias completamente negativas, sin metástasis (Cuadro 8). Un valor  $p=0,02$  y una  $HR=1,3$ . La diferencia fue de 2,8%, un poco más que la sobrevida global, pero tampoco una diferencia abrumadoramente grande.

Con referencia a la sobrevida libre de metástasis a distancia o enfermedad a distancia, se observa que las pacientes que tuvieron metástasis ocultas positivas en el ganglio centinela, que inicialmente habían sido negativos, anduvieron peor que las pacientes a las que no se les encontró metástasis ocultas (Cuadro 9). Un valor  $p=0,04$  y una  $HR=1,3$ . La diferencia fue de 2,8%, una pequeña diferencia. Pero el interrogante es, ¿cuánta diferencia es clínicamente significativa? Esto es lo que estamos luchando por

dilucidar.

Se puede observar en el Cuadro 10 que entre los dos grupos, células tumorales aisladas versus no metástasis, el  $HR=1,3$ . Si tenía macrometástasis o micrometástasis versus nada, el  $HR=1,6$ ; o sea, que la diferencia se sostiene independientemente del tamaño que tienen esas metástasis ocultas.

Entre otros estudios que han tenido en cuenta el ganglio centinela se puede mencionar el ACOSOG Z10. Este estudio, como ustedes saben, también consideró pacientes con ganglios clínicamente negativos, y además, tuvo en cuenta a pacientes con ganglios positivos. Se puede ver que hubo 349 pacientes, o sea 10% que te-



Cuadro 9

3268 Negative for Occult Metastases	
616 Positive for Occult Metastases - 15.9%	
430 Isolated Tumor-Cell Clusters - 11.1%	
172 Had Micrometastases - 4.4%	
14 Had Macrometastases - 0.4%	
Isolated tumor-cell clusters vs. no metastasis	1.27 (1.04-1.54)
Micrometastases and macrometastases vs. no metastases	1.60 (1.32-1.96)

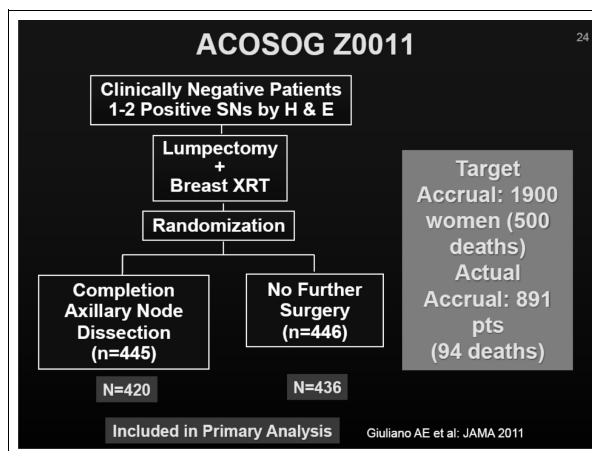
Cuadro 10

nían ganglios positivos de acuerdo con el análisis IHC. Al principio, eran negativos de acuerdo con la hematoxilina y eosina, pero al hacer un análisis más profundo 10% era positivo; en NSABP tenía el 16%.

En este estudio ACOSOG Z10, los investigadores encontraron que no había ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia de las pacientes con metástasis ocultas positivas en el ganglio centinela. Pensamos que posiblemente esto se deba al hecho de que este estudio ACOSOG Z10 solamente tenía la mitad de metástasis ocultas positivas, comparado con el NSABP B-32.

Para el caso de las metástasis ocultas en el NSAB B-32, se encontró en un 16% de pacientes. La mayoría eran ITC (células tumorales aisladas). Otras predicciones de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad. Otros factores son importantes como la edad, el tamaño tumoral, la radiación y la terapia sistémica, que atenuaron los efectos de estas metástasis ocultas en el estudio global. La magnitud del resultado varió en 1-3% a 5 años y aunque hay una diferencia estadísticamente significativa, no estamos seguros de que sea clínicamente relevante, por ahora. Por eso es necesario hacer un seguimiento más prolongado de estas pacientes; algo que se está haciendo.

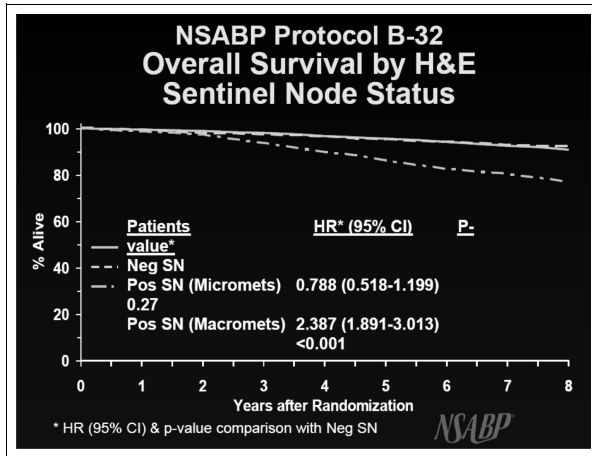
El estudio ACOSOG Z0011 fue presentado a comienzos de este año (Cuadro 11). Presentó pacientes con ganglios positivos, que fueron randomizadas sin linfadenectomía axilar o con ella.



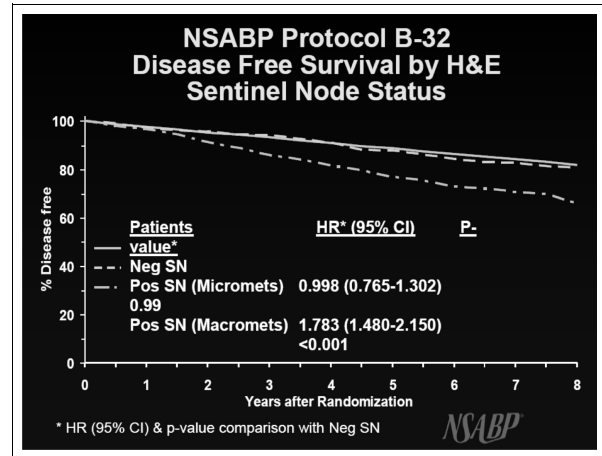
Cuadro 11

Se verificó que 94 pacientes murieron. Encontraron que las pacientes a quienes se les hizo la linfadenectomía axilar tuvieron un 27% de ganglios positivos. También se halló que no había ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, entre ambos grupos, ya sea que hicieran la biopsia de ganglio centinela sola o si se les incluía al ganglio centinela la linfadenectomía axilar. Este estudio ha causado muchísimas preguntas. Originalmente había sido diseñado para ser un estudio más grande, terminó siendo un estudio pequeño por la falta de inclusión de pacientes. El *hazard ratio* se superpone en una gran área. Esto a veces significa que uno se preocupa respecto a la precisión de un estudio así. Se sabe que realmente tenía muy poca potencia estadística para poder llegar a una conclusión.

Si observamos los grupos balanceados, hubo menos micrometástasis en las pacientes con disección axilar, y más micrometástasis en las pacientes sin disección axilar. Las otras cosas que pueden haber afectado el resultado son el *hazard ratio*, que parece estar a favor del grupo sin disección axilar y además los intervalos de confianza eran muy amplios; o sea, que se superponían un poco. Nuevamente, éste es un tamaño de muestra muy pequeño, de un poco más 800 pacientes. Además, hemos visto que en



Cuadro 12



Cuadro 13

las pacientes a las que no se les hizo la linfadenectomía axilar, hubo el doble de recidiva.

En el estudio Z0011 se sabe que prácticamente el 70% de las pacientes en realidad se incluyeron en el estudio después que se les había hecho la biopsia del ganglio centinela; aunque se les hizo el análisis del ganglio en el momento quirúrgico. Es posible que la mayoría de esas pacientes no sabían que tenían ganglio positivo en el momento de la biopsia, lo cual significaba que la población que ingresó en el estudio fue muy seleccionada hacia el bajo riesgo. Además, pensamos que el 27% de ganglios positivos probablemente debería ser inferior de lo que fue.

Otros investigadores han estudiado todos los estudios, haciendo un gran análisis para ver la situación de las macrometástasis. Hay un trabajo del Dr. Bilimoria que estudió en 20.000 pacientes si había macrometástasis presentes. La recidiva axilar tenía un HR=0,6 y la sobrevida global un HR=0,9; y esto preocupa un poco. En las pacientes con micrometástasis no hubo ninguna diferencia en la tasa de recidiva axilar o sobrevida. Las macrometástasis, las más grandes, significan algo importante.

En el NSABP B-32 también se encontró una diferencia en las pacientes (Cuadro 12). Se halló que la diferencia en las pacientes con macrometástasis *versus* las que tenían microme-

tástasis o ganglio centinela negativo, todo de acuerdo a hematoxilina y eosina, era peor en el caso de las que tenían macrometástasis en cuanto a sobrevida.

Además, se encontró que la sobrevida libre de enfermedad, en este caso para las pacientes que tenían macrometástasis, era peor que si tenían ganglio centinela negativo o que sólo tenían micrometástasis (Cuadro 13).

Una de las cosas que nos debe preocupar, es si para las pacientes a las que se les hace terapia conservadora de la mama, reciben radioterapia de mama entera. Sabemos que parte de esa radiación también llega a la axila. Entonces, pensamos que si hay ganglios positivos que quedan en la axila, parte de esa radiación probablemente trate esos ganglios. Justamente es por eso, que no es tan importante disecarlos. Ahora se está pasando a una era en donde se está considerando la radioterapia limitada a la mama. Tenemos los estudios NSABP B-39 y RTOG-0413, que analizan radioterapia parcial *versus* radioterapia a toda la mama entera. En este estudio se va a permitir que las pacientes ingresen si son pacientes con ganglios positivos, hasta 3 ganglios. Por supuesto que a todo el mundo se le hace una disección axilar, pero se va a tratar de ver si la radioterapia limitada, aunque los ganglios sean positivos, marca una diferencia en

cuanto a la recidiva. Actualmente, hay 4.300 pacientes ya ingresadas en el estudio; o sea que pensamos que va a ser un hallazgo importante.

En resumen, pensamos que la biopsia del ganglio centinela sola es el estándar de atención para estadificar la axila en las pacientes que tienen ganglios clínicamente negativos y también en la patología de ganglio centinela negativo. Es razonable para las pacientes con metástasis ocultas o con micrometástasis, o quizá también con macrometástasis, que no hayan sido identificadas en el momento de la cirugía. Pero este tema

es algo que hay que hablarlo con cada paciente.

Con cautela pensamos y adoptamos selectivamente la biopsia de ganglio centinela sola para las pacientes que tienen macrometástasis en uno o dos ganglios positivos, mientras se les haga una tumorectomía y radioterapia de mama.

Pensamos que es muy prematuro usar solamente la biopsia de ganglio centinela para las pacientes que tienen ganglio centinela positivo y que sólo son sometidas a mastectomía o tumorectomía y radioterapia parcial de la mama.