

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO AXILAR SEGÚN EL IEO DE MILÁN PRESENTE Y FUTURO

Gabriel E. Farante *

Vamos a presentar la situación actual en el Instituto Europeo de Oncología con respecto al manejo de la axila. Prácticamente vamos a presentar una secuencia lógica de estudios científicos que se han realizado en más de 100 años con relación a este tema, que han orientado los estudios hacia un manejo de la axila cada vez más racional y que responde a la filosofía de Veronesi de hace más de 50 años, que va del tratamiento máximo tolerable hacia un tratamiento mínimo eficaz.

Esta secuencia lógica de estudios científicos parten de 1894 cuando Halsted anuncia el estudio de la mastectomía radical que incluía la disección axilar. Pasan luego casi 90 años y aparece la publicación de Veronesi sobre los resultados del estudio de la cuadrantectomía. Más de 20 años después de la cuadrantectomía, Veronesi vuelve a publicar los resultados del estudio del ganglio centinela. En el 2011 un nuevo estudio sacude a la comunidad científica internacional, se trata del estudio de Guiliiano sobre el Z11, sobre los ganglios centinela positivos. Se sigue con esta evolución de estudios sobre la axila en la nueva propuesta de Veronesi, del Instituto Europeo de Oncología, que es realizar en algunos casos ni siquiera ya el ganglio centinela en el manejo de la axila.

En las décadas del setenta y ochenta el objetivo era la conservación de la mama, entonces en estas dos décadas se realizan una serie de estudios en Estados Unidos y en Europa, pero todos estos estudios incluían la disección axilar.

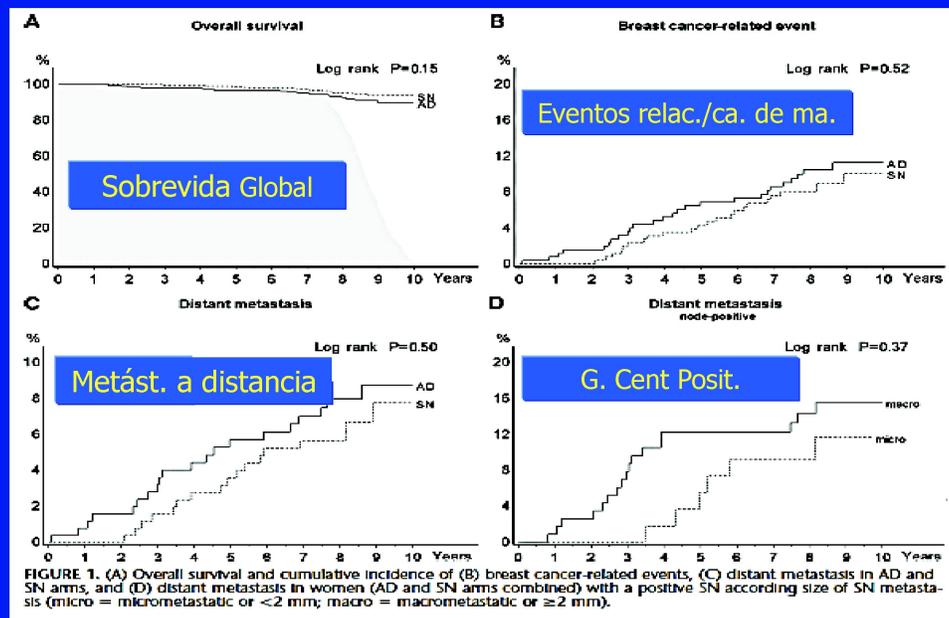
En la década del noventa y en el inicio de la década del 2000, la comunidad internacional se ocupa de los estudios sobre el ganglio centinela. En el 2003 Veronesi publica los resultados del primer estudio de ganglio centinela. En esa década hay numerosos estudios *randomizados* sobre el ganglio centinela y la disección axilar. El primero es el publicado por Veronesi y su grupo en el 2003, donde ya había resultados del primer estudio del ganglio centinela. También otro importante fue en el 2007 el NSABP B-32.

Estudiando la axila y el ganglio centinela aparecen dos entidades completamente nuevas que son por una parte el ganglio centinela negativo y por otra el ganglio centinela positivo. Los estudios concluyen en el 2010 cuando prácticamente la comunidad internacional toma posesión del primer dogma relacionado con los ganglios centinela negativos, que dice que cuando el ganglio centinela es negativo toda la axila es negativa y por lo tanto, no hace falta hacer nunca la disección axilar.

El trabajo de Veronesi en el 2009 junta todos los casos *randomizados* de los estudios (tres estudios) de ganglio centinela más los casos que nosotros hacemos de rutina no *randomizados*, en total más de 3.500 casos, y demuestra que las recidivas axilares en ganglio centinela negativo no eran ni siquiera del 1%, luego de 12 años de seguimiento. Demostrando por una parte un óptimo control local de la axila, porque en el 99,1% de las pacientes con ganglio centinela negativo la axila era realmente negativa luego de

* División de Senología, Istituto Europeo di Oncología, Milán, Italia.

Trial del IEO – 10 años de follow-up– Ganglio centinela Negativo



U. Veronesi et al. Ann Surg 251: 595-600, 2010



Cuadro 1

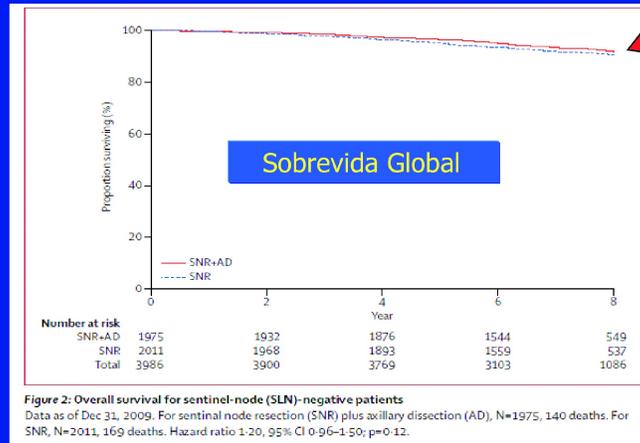
12 años de seguimiento. Y por otra parte una óptima sobrevida global, porque el 91,4% de las pacientes están libres de enfermedad luego de 12 años de seguimiento.

En el 2010 Veronesi publica los resultados de 10 años de estudio del ganglio centinela negativo. Presenta, lo que ya conocemos, que las curvas de los que hacían disección axilar o no disección axilar, eran similares, tenían la misma sobrevida global, similares eventos relacionados con el cáncer de mama (recidivas locales), similares metástasis a distancia, siempre con leve ventaja para el grupo que no hacía la disección axilar. Al mismo tiempo, en el estudio del ganglio centinela comienza a aparecer un nuevo subgrupo de ganglios centinela positivos que eran las micrometástasis o las macrometástasis (Cuadros 1). La conclusión de este estudio du-

rante 10 años de seguimiento de ganglios centinela negativos, fue que no hay que realizar disección axilar sin antes haber realizado la biopsia del ganglio centinela. Al mismo tiempo, una observación es que la preservación de los ganglios sanos, el no hacer disección axilar, puede tener consecuencias benéficas para la paciente.

En el mismo año, en el estudio norteamericano del NSABP B-32 demuestran similares resultados en cuanto a la sobrevida global, porque ambas curvas, las de disección axilar y las de no disección axilar, se superponían (Cuadro 2). Las conclusiones del NSABP B-32 fueron que cuando hay un ganglio centinela negativo, el no hacer la disección axilar es una propuesta apropiada, segura y efectiva. En cambio, el ganglio centinela positivo es una entidad completamente diversa, y en esto hasta el 2010 (o

“Resección del GC solo, comparada con D.A. en pacientes con cáncer de mama GC negativo: resultados del trial randomizado fase 3 NSABP B -32”



Krag et al. Lancet Oncol 11, 927-33, 2010

Cuadro 2

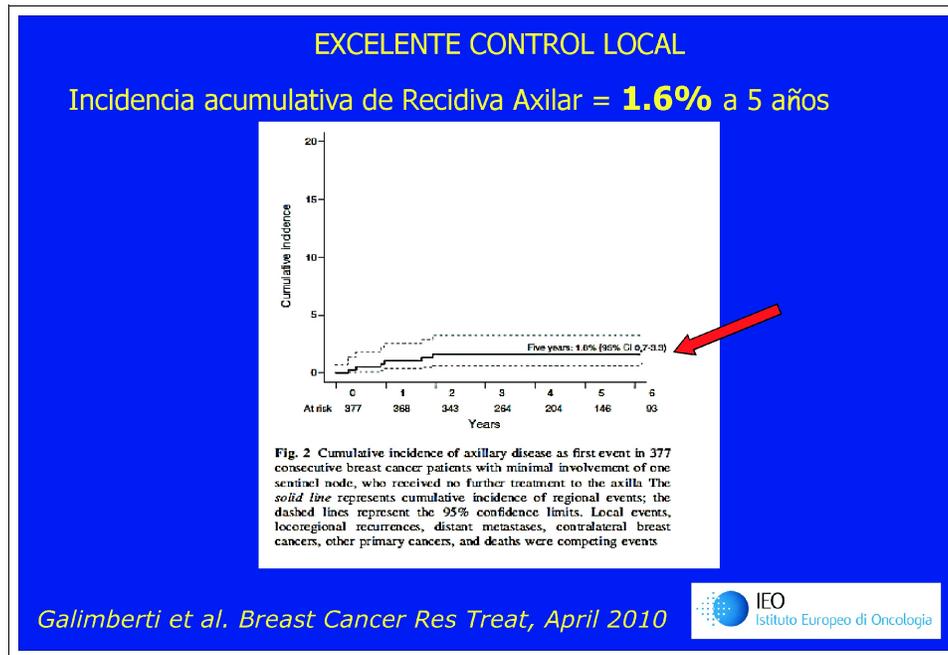
sea, hasta hace 3 años), era el *gold standard* que siempre que había un ganglio centinela positivo, se hacía disección axilar. En este grupo de ganglios centinela positivos, comienzan a aparecer dos entidades completamente diferentes, dos subgrupos, uno el de las micrometástasis, el otro el de las macrometástasis. El primero, las micrometástasis, se desarrolla en el Instituto Europeo de Oncología, sobre todo con la Dra. Galimberti que sigue este estudio, y que forma parte de un grupo internacional que es el International Breast Cancer Study Group que coordina el Prof. Goldhirsch y que tiene miembros en toda Europa y también en Australia; el Instituto es el que aporta más casos. El estudio consistía en proponer, cuando había ganglio centinela positivo con micrometástasis, un grupo hacía la disección axilar y el otro no hacía ningún tipo de disección axilar, ni cirugía axilar.

Con 377 pacientes con micrometástasis y un seguimiento de 5 años, ¿cuál fue la conclusión? Que hay un excelente control local porque luego

de 5 años hay solamente 1,6% de casos con recidivas axilares (Cuadro 3); al mismo tiempo una excelente sobrevida global del 97,3% de las pacientes a 5 años (Cuadro 4). Entonces, prácticamente no sólo tenían ventajas locales sino que también la sobrevida global era excelente.

Las conclusiones de este estudio, que se refería sólo a casos del Instituto Europeo de Oncología, es que en pacientes con ganglios centinela positivos con micrometástasis se puede evitar la disección axilar con seguridad oncológica; esto con seguridad para el T1, G1-2, pero en el caso de T2 y G3 se puede discutir con la paciente, porque como tiene un poco más de riesgo de recidiva axilar, eventualmente se puede hacer una disección axilar. Esto hay que discutirlo con la paciente y proponérselo. La última conclusión es que el riesgo de recurrencia axilar no está relacionado con la edad.

Este estudio forma parte del IBCSG, el estudio 23-01, y hace pocos meses, en abril de este año, se publicaron los resultados de este estudio,



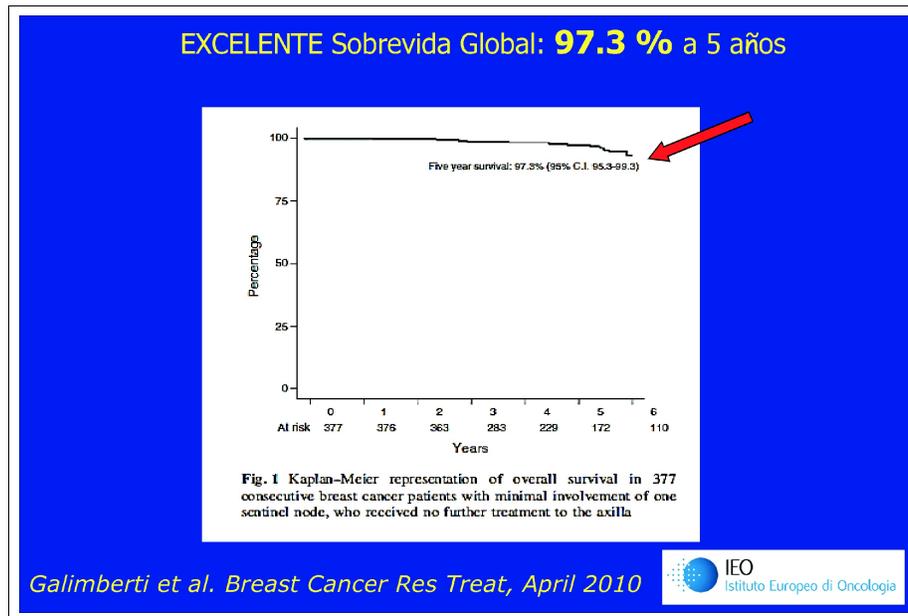
Cuadro 3

del cual participa el Instituto Europeo de Oncología. La publicación también la hizo Galimberti, de todo el grupo de 934 pacientes con micrometástasis; las conclusiones son similares a 5 años de seguimiento. Los resultados fueron que había una menor morbilidad del brazo que no hace disección axilar (es una consecuencia lógica) y con respecto a la sobrevida global a 5 años, el 87,8% del grupo sin disección axilar era similar al 84,4% de los que hacían disección axilar. Las conclusiones fueron que la disección axilar se podría evitar en pacientes con cáncer de mama inicial y compromiso limitado del ganglio centinela, eliminando de este modo las complicaciones de la cirugía axilar, sin efectos adversos sobre la sobrevida global.

Con respecto a las macrometástasis, sin duda el trabajo por excelencia es el de Giuliano que publica en el 2010-2011, realizado por el American College of Surgeons Oncology Group, como sigla el ACOSOG Z0011, y que tenía pensado reclutar 1.900 pacientes para hacer disección axilar o nada; o sea, sólo el centinela. En

realidad en el 2011 publica el trabajo final, los resultados con 991 pacientes de las 1.900 que pensaban reclutar y un seguimiento de 6,3 años. Las curvas de los resultados fueron, que tanto la sobrevida global como la sobrevida libre de enfermedad se superponían con una leve ventaja, como presentaba Veronesi en sus trabajos, para el grupo que conservaba los ganglios de la axila (Cuadro 5). Las conclusiones fueron que para un ganglio centinela positivo, el no hacer la disección axilar, puede ofrecer un excelente control local/regional.

¿Cuáles eran los criterios de inclusión? Tenían que ser pacientes con T1 y T2 clínicos, N0 clínico, hasta 2 ganglios centinela positivos con hematoxilina-eosina y la radioterapia de toda la mama, con quimioterapia y hormonoterapia adyuvante. Algunos se preguntan por qué los resultados eran tan favorables en el Z0011. ¿Eran pacientes que ya se sabía que era un grupo de pacientes con bajo riesgo? En efecto, los criterios de inclusión eran T1 y T2, pero en la realidad reclutaron 70% de T1, y de todos los T1 y T2



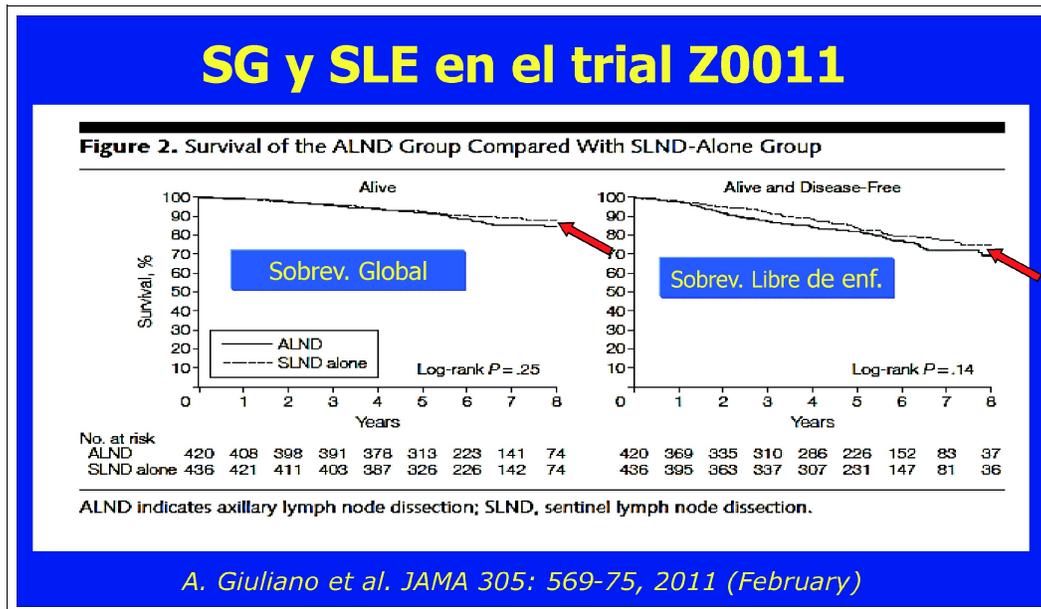
Cuadro 4

que van desde 1 mm hasta 5 cm, el promedio general era de 1,6 cm. Sabemos desde hace décadas que cuanto menor es el tumor las posibilidades de evolución de la enfermedad son mejores. Lo mismo con respecto a los ganglios centinela, eran hasta dos ganglios centinela. En la realidad el 7% no tenía ningún ganglio centinela positivo y el 71% tenía solamente un ganglio centinela y 45% eran con micrometástasis. Ya hemos visto en varios trabajos, que si hay ganglios con micrometástasis a 5 años hay apenas 1,5% de recidivas axilares. Entonces, estas son algunas críticas, pero el Z0011, como decía al inicio, dio un sacudón en toda la comunidad científica porque creó controversias, fue origen de polémicas y discusiones.

Veamos cómo en varios centros importantes en el mundo, cuáles son estas reacciones. Por ejemplo, en Alemania, Austria y Suiza, se publican este año, las Consensus Conferences de las sociedades de oncología de Alemania, Austria y Suiza, para analizar el Z0011, presentan las limitaciones en forma muy ordenada. En primer lugar suspendió el reclutamiento prematura-

mente, debido al reclutamiento más bajo del calculado en su análisis de poder estadístico. En segundo lugar, casi la mitad de las pacientes tienen micrometástasis reduciendo drásticamente el valor de estatus, en comparación con las macrometástasis y la disección axilar. Tercero, algunos centros de reclutamiento incluyeron solamente una paciente por año. Cuarto, para alcanzar un poder estadístico de 0,9 se necesitaban 500 eventos, y se observaron sólo 94 eventos, demostrando que la población era de bajo riesgo. El objetivo final era la sobrevida global, pero en realidad hubo solamente 5 años de seguimiento. Este mismo Consensus habla de pacientes de bajo riesgo, y dice que entre los ganglios positivos el grupo de bajo riesgo está formado por los cinco criterios de inclusión del Z0011, pero además agregan los receptores positivos, el HER/neu negativo, el G1-2 y la posmenopausia.

Como conclusión, el Consensus sugiere no aceptar los criterios como los presenta el Z0011. No realizar la disección axilar sólo en pacientes de bajo riesgo, que acabamos de mencionar. No extender la radioterapia, no hacer radioterapia a



Cuadro 5

la axila salvo cuando no se realiza la disección axilar en pacientes con 1-2 macrometástasis axilares.

En el M D Anderson hay dos grupos, uno es el Department of Medical Oncology, que estudian en forma retrospectiva 125 pacientes y ven que el 70% de éstas con ganglios centinela positivos pueden ser elegibles para no hacer disección axilar, mientras que el 30% son elegibles para hacerla. Las conclusiones fueron que en general pueden ser aplicables los criterios del Z0011, pero el peor pronóstico de las pacientes que no entran en el criterio del Z0011 sugiere prudencia antes de abandonar las indicaciones de disección axilar.

En cambio el grupo del Surgical Oncology, de la cirugía oncológica, analiza 900 pacientes, en un análisis siempre retrospectivo, para ver qué impacto tenía. Le aplican los criterios del Z0011 y dividen en un grupo que hacía tratamiento conservador y otro mastectomía, y en ambos ganglio centinela o disección axilar. No hubo diferencia en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad en ambos gru-

pos. Las conclusiones fueron que al 75% de estas 900 pacientes se puede aplicar los criterios del Z0011, mientras que el 25% son candidatas a realizar la cirugía de la disección axilar.

En el Memorial Sloan Kettering hay dos publicaciones, una de los Dres. Hiram Cody y Alice Ho, que dice que se puede hacer disecciones axilares cuando se hace mastectomía, irradiación parcial de la mama y quimioterapia neoadyuvante.

En cambio, Mónica Morrow, del Breast Center del Memorial Sloan Kettering, estudia el impacto de los criterios del estudio Z0011 aplicados a una población de pacientes contemporáneas y concluye que hay que hacer disección axilar en mastectomías, como decía Cody y Ho, y cuando hay más de 3 ganglios centinela positivos. Entonces la mastectomía es lo que más se repite en las indicaciones para hacer disección axilar.

En la Universidad de Oregon en Portland, en Estados Unidos, analizaron retrospectivamente a 561 pacientes que ya tenían mastectomía y de las cuales a 426 casos se les hizo disección

axilar. Como conclusión observan que no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia entre ambos grupos. Por lo tanto, sugieren un estudio más profundo entre las indicaciones de disección axilar, cuando se hace mastectomía en cáncer de mama.

Harvard hace un análisis simulado para ver en qué casos se pueden aplicar los criterios del Z0011. Se dividió en dos grupos de ganglio centinela positivo, llamados de bajo riesgo con los criterios del Z0011 y otro llamado de alto riesgo para disección axilar *versus* no disección axilar. La sobrevida a 5 años en ambos grupos fue similar, pero en una proyección a 20 años, fue superior en el grupo de alto riesgo que hizo la disección axilar (42% *vs.* 38%), con respecto al grupo de bajo riesgo. Por lo tanto, la conclusión de Harvard es que se puede evitar la disección axilar en el grupo de bajo riesgo, cuando el riesgo de recurrencia axilar es menor al 1,6% y cuando el riesgo de linfedema es menor al 10%. Las pacientes con tratamiento conservador más radioterapia y con mayor riesgo de ganglios no centinela positivos residuales, pueden beneficiarse más de la disección axilar. Esto concluía Harvard.

Volvemos a Europa, el EORTC hace 3 meses publicó los resultados del estudio AMAROS que prácticamente presenta una alternativa nueva de manejo de la axila. El estudio AMAROS (After Mapping Axilla Radiotherapy Or Surgery) estudió en forma *randomizada* 744 pacientes con disección axilar *versus* 681 pacientes con radioterapia de la axila. Los resultados fueron que la sobrevida global es muy similar en ambos grupos, con una leve ventaja para la disección axilar sobre la radioterapia. En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad también fueron muy similares los porcentajes, con una leve ventaja para el grupo de disección axilar: 86,90% *vs.* 83,65%. Las conclusiones del grupo AMAROS son que la disección y la radioterapia axilar producen un control regional excelente y com-

parable, y que la radioterapia axilar reduce el riesgo de linfedema a corto y a largo plazo.

Como hemos visto en el MD Anderson, en el Memorial, en Harvard, en Oregon, en Alemania y en el EORTC, son todas respuestas un poco anárquicas, caóticas al Z0011. O sea, que el Z0011 provocó todas estas reacciones. Realmente no recuerdo que un solo trabajo, un ensayo, haya provocado tantas reacciones. Pero nosotros tenemos que dar un mensaje de recomendaciones lo más claras y definidas posibles sobre la disección axilar. Entonces, vamos a terminar analizando cinco instituciones de prestigio internacional que aconsejan hacer o no la disección axilar.

En primer lugar, el Consensus de Saint Gallen de 2013, que hace pocos días acaba de publicar las memorias, dice no hacer más disección axilar en los siguientes casos:

- En las micrometástasis. Obviamente está allí el Dr. Goldhirsch con su estudio del IBCSG.
- Las macrometástasis, Por primera vez, a diferencia del consenso del 2011, ya hay un mayor consenso para aceptar los criterios del Z0011, siempre que se realice radioterapia de toda la mama.
- No hacer ganglio centinela. Por primera vez entra el estudio del IEO Milán, que está comenzando a realizar un estudio experimental *randomizado* y prospectivo. Es considerado un estudio experimental, como realmente lo es, pero ya está siendo considerado internacionalmente.

Dice hacer disección axilar cuando:

- Cuando hay mastectomía sin radioterapia. En cambio el Consensus no fue unánime cuando se trataba de mastectomía con radioterapia, porque en este caso el 50% dijo sí hay que hacer de todos modos disección axilar y el resto dijo no.

- En pacientes que no recibieron radioterapia sobre toda la mama.
- En pacientes con 3 o más ganglios centinela positivos.
- Cuando el N es clínico y luego se confirma por biopsia.

En el Memorial Sloan Kettering en cambio, hay una indicación de no hacer disección axilar en algunos casos de T1 y T2 con N0, en cirugía conservadora más radioterapia de toda la mama y terapia adyuvante sistémica. Pero hay que hacer disección axilar en casos de mastectomía, en N1 clínico, en 3 ganglios metastásicos o más, y cuando se hace terapia adyuvante.

En el John Wayne Cancer Institute de Santa Mónica, California, donde está Giuliano, ellos proponen disección axilar, después del Z0011, en T3 clínico, en N1 clínico, en mastectomía, en postterapia neoadyuvante y en radioterapia parcial.

En cambio en la Harvard Medical School, de Boston, proponen disección axilar en el T3 clínico, se repiten algunas indicaciones obviamente, en el N1 clínico, en la mastectomía, en el cáncer inflamatorio, en 3 ganglios centinela positivos o más, en ganglios palpables después de biopsia de centinela y cuando no se hace terapia adyuvante sucesiva, tanto radioterapia como sistémica.

Finalmente, el Instituto Europeo de Oncología tiene tres indicaciones muy claras y precisas. Dos para no hacer disección axilar que son el caso de ganglio centinela negativo y en micrometástasis, salvo en algunos casos de T2 y G3. Hacer disección axilar siempre que haya macrometástasis. Pero no termina allí la historia, porque la evolución del tratamiento del manejo de la axila sigue. Veronesi da un paso más adelante y dice que algunos casos probablemente no necesiten ni siquiera el ganglio centinela; entonces propone un nuevo estudio del año pasado y que sigue este año, que se llama estudio SOUND

(Sentinel Node versus Observation After Ultrasound), que está destinado a pacientes con T1 con ecografía negativa de la axila o con ecografía dudosa y luego con biopsia con aguja fina negativa se *randomiza* en ganglio centinela o en ninguna cirugía axilar. Las bases racionales ya son conocidas y los objetivos del estudio son evitar la biopsia del ganglio centinela cuando es innecesaria y decidir el tratamiento médico adyuvante sólo en base a la biología del tumor.

Las conclusiones finales de esta secuencia lógica de estudios científicos que durante más de 100 años han ido evolucionando, para dar cada vez un manejo más racional a la axila son las siguientes. En primer lugar, como acabamos de decir desde el Instituto Europeo de Oncología, el primer mensaje claro es que no se hace más disección axilar ni en ganglio centinela negativo ni en micrometástasis. En segundo lugar, disección axilar en esta síntesis de las cinco instituciones que hemos presentado, con todas las indicaciones no repetidas ya en este caso, con la final que es la de macrometástasis en el caso del IEO.

Es por ello que podemos decir que estamos delante de una extraordinaria era de cambios científicos, porque se necesitaron 87 años para que un dogma inmóvil e intocable como era la mastectomía de Halsted más la disección axilar, se modificara en 1981 con la cuadrantectomía de Veronesi. Se necesitaron otros 20 años después de Veronesi, para que el primer estudio de ganglio centinela, siempre del Instituto Europeo de Oncología, por primera vez tocara la axila y dijera que en algunos casos de ganglio centinela negativo no se hace la axila. Pero fíjense lo que sucede en los últimos 3 años, en el 2010 los estudios definitivos del ganglio centinela negativo dicen basta de disección axilar. En el mismo 2010, en micrometástasis, no disección axilar. En el 2010-2011, el Z0011 dice macrometástasis no disección axilar. En el 2012 Veronesi dice en algunos casos ni siquiera ganglio centinela, y en el 2013 los resultados del estudio AMAROS di-

cen que ni siquiera disección axilar, ya que puede ser una alternativa la radioterapia. En el futuro, veremos ...

Podemos terminar con la frase de Cody que dice: "mirando hacia el futuro, el principal objetivo de la estadificación axilar (el pronóstico) y el control local, serán cubiertos por la biopsia del

ganglio centinela para la gran mayoría de las pacientes. Mientras que el rol de la disección axilar seguirá disminuyendo". En perfecta sintonía con la filosofía de hace más de 50 años de Veronesi, que tiende a evolucionar desde un tratamiento máximo tolerable hacia un tratamiento mínimo eficaz. Muchas gracias.