

NUEVOS AVANCES EN LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER MAMA EN ESTADIO TEMPRANO

Terry Mamounas *

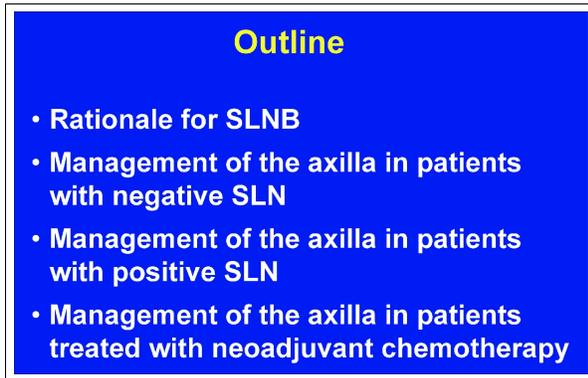
Vamos a discutir brevemente algunos de los nuevos avances en la biopsia de ganglio centinela para el carcinoma de mama estadio temprano.

Seguro que ustedes conocen los fundamentos de la biopsia del ganglio centinela, el manejo de la axila en pacientes con ganglio centinela negativo. Hablaré un poco más de aquellas pacientes que tienen un ganglio centinela positivo, con algunos de los datos más novedosos que han aparecido en los últimos años, incluido el *meeting* de ASCO. Cerrar hablando acerca de un tema que se ha discutido en el pasado muchas veces, y es algo que me interesa mucho, que es el manejo de la axila en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.

Volviendo entonces a la pregunta, ¿cómo tratamos a los ganglios de la axila en el carcinoma mamario? La primera vez que se trató fue en un protocolo en el NSABP que se llamaba B-04. Esto fue un estudio que nos trataba de alejar de la mastectomía radical y que en las pacientes que tenían ganglios negativos clínicamente y que estaban *randomizadas* a mastectomía radical, mastectomía total (los ganglios estaban dejados de lado no disecados) y en el tercer brazo era la mastectomía total más radioterapia posquirúrgica. Había algo de tratamiento en este último grupo, pero no en los anteriores. Veinticinco años más tarde se observa que no hay diferencia en la sobrevida global. Este es un estudio clínico que dice que no sacando los ganglios al momento de la cirugía, no iba a afectar

la evolución (Cuadro 1). ¿Qué pasó después, dejamos de hacer la disección axilar? No lo hicimos y hubo muchas razones para esto. La primera fue que este estudio clínico fue hecho en una época en la cual los números incluidos en el mismo, casi 1.000 pacientes, no tenían el poder que esperamos para los estándares actuales. Además, queremos tener información de la axila si es positiva o negativa, porque esto va a tener un impacto en el tratamiento de la quimioterapia neoadyuvante de la paciente. El poder de este estudio es importante porque incluía más de 1.000 pacientes, comparando la mastectomía radical con la total. Lo que encontramos en este estudio fue que de aquellas pacientes con mastectomía radical, el 40% tenían compromiso de los ganglios axilares. Entonces, se espera que el 40% de estas pacientes en el grupo de la mastectomía tuviera compromiso. No todas las pacientes incluidas en este estudio contribuyeron a la evolución en la comparación, porque el 40% de las pacientes sólo tenían ganglios positivos. Se podría argumentar que sólo 290 pacientes entre la mastectomía radical y la mastectomía total, eran pacientes que fueron tratadas de manera distinta, porque si bien los ganglios eran negativos no había diferencias. Entonces, recuerden esto que se llamó el efecto de dilución, del cual vamos a hablar más adelante cuando discutamos estudios clínicos más novedosos, porque impacta esencialmente en el poder del estudio para detectar la diferencia en la evolución.

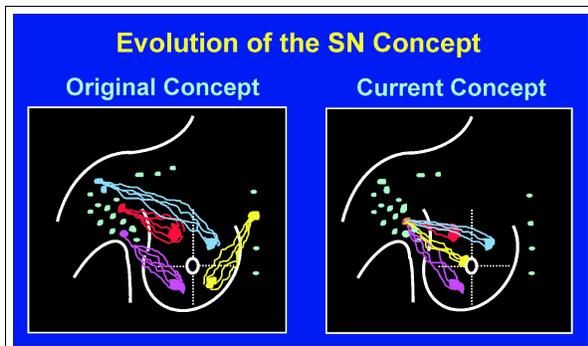
* Medical Director, Comprehensive Breast Program, MD Anderson Cancer Center.



Cuadro 1

Sabemos como cirujanos que cuando vemos pacientes con cáncer de mama y les proponemos hacer una estadificación para la axila, la mayoría van a tener una axila clínica y patológicamente negativa. También tenemos que hacer una disección de 20 a 30 ganglios para decir que realmente es negativa. Tenemos morbilidad con esto y la complicación más importante sigue siendo el linfedema. Estamos buscando un método alternativo de identificar estos ganglios, sin tener que sacar muchos ganglios negativos.

Eso nos llevó al concepto del ganglio centinela con la observación que la metástasis a los ganglios regionales tiene una progresión, no es al azar, y que la primera estación o el ganglio centinela es el primero que contiene la metástasis. Si se puede encontrar y realizar una biopsia, se puede predecir de manera exacta cuál es el estado del resto de la axila.



Cuadro 2

¿Cómo encontramos al ganglio centinela?, hay distintas técnicas. La linfocentigrafía es algo que usábamos antes, no lo hacemos ahora, se inyectaba radiocoloide; no confío mucho en las imágenes de las axilas. Yo confío en la sonda *gamma probe* para identificarlo, y también me gusta la inyección de tinción con azul de metileno o azul simple, para encontrar los ganglios. La combinación del radioactivo o el azul, o si es clínicamente palpable, es lo que llamamos ganglio centinela.

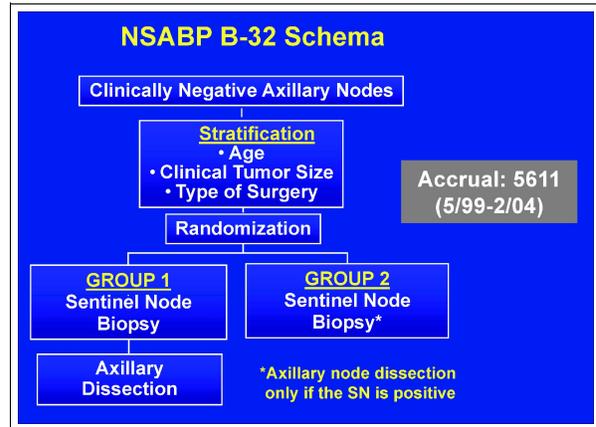
De manera interesante, el Cuadro 2 muestra un dibujo simplista del concepto del ganglio centinela o de la biopsia del mismo que ha cambiado con el correr de los años. El concepto original era que diferentes partes de la mama drenaban a diferentes ganglios linfáticos centinela, por eso hacíamos inyecciones en la fascia peritumoral, cercano al tumor, porque sabíamos que teníamos que hacerlo en esa zona para identificar el ganglio. Actualmente hay muchos datos que apoyan el concepto de que en cualquier parte de la mama, cualquier región de la mama, drena al mismo ganglio linfático o centinela, o un grupo de ganglios linfáticos. Entonces, no necesitamos estar haciendo inyecciones peritumorales, podemos hacer intradérmicas, subareolares y vamos a mapear el mismo ganglio centinela. Algo para recordar, es que si se hacen inyecciones superficiales o intradérmicas va a ser poco probable que mapeen la cadena mamaria interna, porque esto drena por la vía retromamaria y necesita hacerse la inyección en un área tumoral o peritumoral profunda. El valor de este ganglio de la cadena mamaria interna ha sido cuestionado, porque es poco probable que esté comprometido si es que el ganglio centinela de la axila es negativo de entrada y lo vamos a mostrar en un estudio.

Cómo manejamos la axila en pacientes que tienen ganglios negativos. Ha habido muchos estudios de muchas instituciones, multicéntricos, retrospectivos, pero yo creo que el definitivo fue el NSABP B-32, que fue un estudio clínico don-

de 5.600 pacientes que fueron *randomizadas* a biopsia del ganglio centinela, con disección axilar si era positiva únicamente. El otro grupo era biopsia del ganglio centinela con disección de la axila. Esto se extendió por aproximadamente 5 años (Cuadro 3).

Originalmente los resultados técnicos del estudio fueron una tasa alta de identificación, un 97%, pero una tasa de 9,7% de falsos negativos, que era un poco más alto de lo que estábamos esperando; sin embargo, si se analiza cualquiera de los estudios multicéntricos la tasa promedio de falsos negativos es entre 9% y 10%; más adelante vamos a hacer mención a esto, porque el modo en que identificaron el ganglio fue con inmunohistoquímica, sacando un ganglio centinela, que es la excepción más que la regla, normalmente se remueven 2 o 3 ganglios centinela. Identificamos factores que afectaban la tasa de identificación y también los falsos negativos, que fueron el tipo de biopsia y el número de ganglios centinela removidos. Tipo de biopsia significa la paciente que tuvo una cuadrantectomía con una biopsia incisional, la identificación o el falso positivo llegó hasta casi el 15%, pero si la biopsia fue con aspiración por aguja fina, la tasa bajaba a 7,9%, y cuánto más ganglios centinela se disecaban, menor la tasa de falsos negativos. Acá es donde el radiocoloide tiene más ventaja sobre la tinción con azul, porque cuando se inyecta radiocoloide se identifican más ganglios centinela que cuando se hace con azul de metileno.

También tuvimos resultados de la evolución del estudio, que tenían una diferencia de 2% en la sobrevida. Hubo un cambio de 2% en la sobrevida general, que fue el punto de finalización primario. Los resultados ya han sido publicados en Cancer Oncology, pero en la reunión de ASCO de este año presentamos los resultados a 10 años. Cuando analizamos las recaídas locales, axilares y extraaxilares, las locales en la axila eran poco frecuentes, 3 casos (0,2%) con el centinela y disección axilar, y 9 casos (0,4%) con

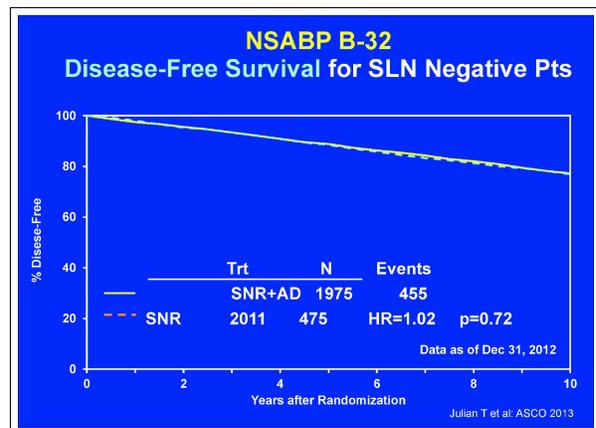


Cuadro 3

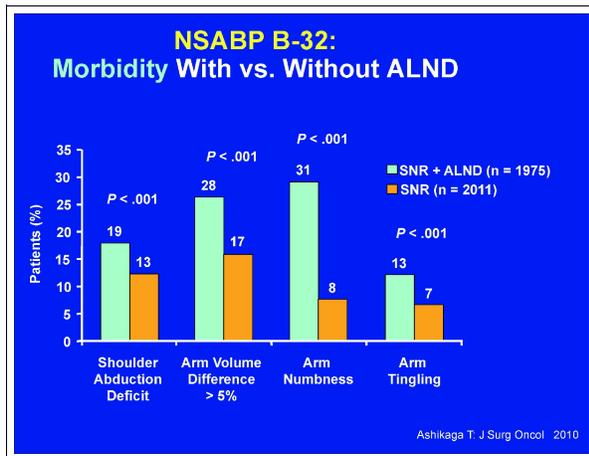
sólo biopsia del centinela, las otras recaídas locales y extraaxilares estaban muy bien equilibradas entre ambos grupos.

Cuando se observa la sobrevida libre de enfermedad y la global, las dos líneas están prácticamente superpuestas; es decir, no hay diferencia en la sobrevida libre de enfermedad si se dejaba o se sacaba el ganglio. Tampoco había diferencia en la sobrevida general, como se ve en el gráfico a 10 años (Cuadro 4). El HR es de 1,09%, no hay diferencia significativa.

Lo que era diferente entre la biopsia centinela sola o la biopsia más la axila, era la morbilidad. Hubo menos déficit de abducción de hombro, menos diferencia de volumen de brazo (me-



Cuadro 4



Cuadro 5

nos linfedema), menos adormecimiento del brazo y menos hormigueos en el brazo. Todos los puntos de determinación en términos de morbilidad fueron mejorados cuando se hacía sólo la biopsia del centinela (Cuadro 5).

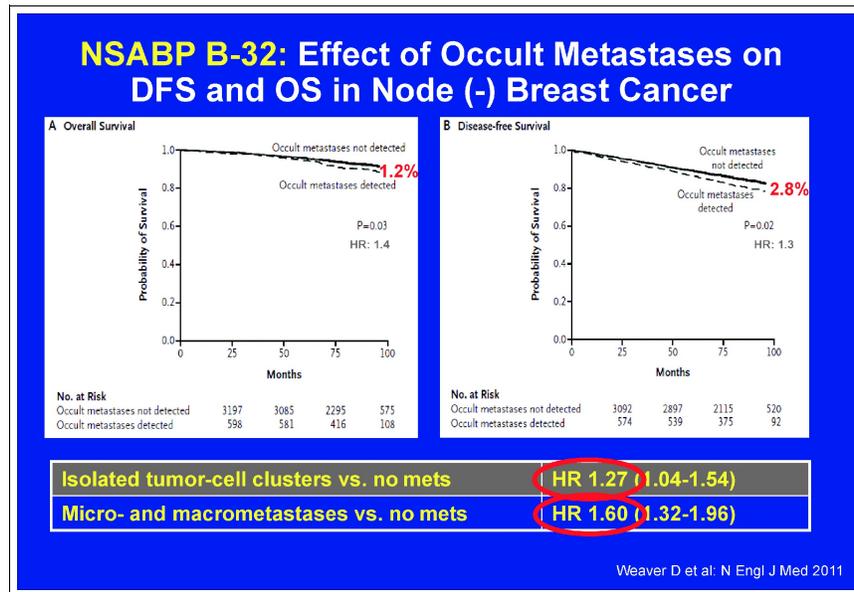
La conclusión de los datos del NSABP B-32 es que no había diferencias en la supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad o el control regional, pero que disminuía la morbilidad con el centinela solo, éste debería ser el cuidado estándar. Por supuesto, éste era el cuidado estándar antes, pero es un estudio importante, como por ejemplo el B-04, el B-06, porque las pacientes que iban a tener una disección axilar en un futuro, iban a tener peor evolución, porque conocemos las recaídas locales y los factores adversos. Entonces, es bueno saber que aun con la recaída, esto no va a afectar la evolución en general de las pacientes que tienen una biopsia del centinela solo.

Pongamos este estudio (B-32) en perspectiva para poder comprender por qué tenemos que hacer un estudio tan grande y quizás haya estado predeterminado ya el resultado, no iba a haber tanta diferencia. ¿Puede el estudio B-32 mostrar más del 2% de diferencia en la supervivencia general? Se *randomizaron* 2.807 pacientes a disección axilar y 2.804 pacientes sólo a biopsia del centinela. Hubo un tema con la identifica-

ción de 157 pacientes que no tuvieron biopsia del centinela, todas fueron a disección axilar. El 26% de las pacientes no eran positivas y tuvieron disección axilar en ambos grupos, dejando aproximadamente 2.000 pacientes por brazo, donde el centinela negativo no llevó a la disección. En realidad en el grupo que tuvo la disección axilar hubo 75 pacientes que tuvieron un falso negativo; es decir, el centinela era negativo pero cuando se hizo la axila, había ganglios positivos. Fue un estudio *randomizado* muy grande. Ustedes pensarían que 75 pacientes en el otro grupo (sólo ganglio centinela) fueron dejadas atrás, no disecadas en su axila y no tratadas y esto representa un 2,6%. Por supuesto, hubo diferencias en las recaídas locales, axilares y extraaxilares, 8 vs. 14, pero esencialmente esto podría haber pasado en pacientes con enfermedad residual. En esencia, son 5.000 pacientes, y 75 pacientes son tratadas de manera distinta en los distintos grupos y es lo que yo llamo el efecto de dilución y es 1:40 dilución de cualquier beneficio real de la disección axilar. Es imposible que este estudio clínico hubiera mostrado una diferencia mayor al 2%. Aun si todas hubieran muerto con sólo la biopsia del centinela, la diferencia no hubiese sido mayor del 2,6%. Recuerden este dato cuando sigamos analizando los estudios con ganglios positivos.

Otro tema acerca de este estudio, hicimos hematoxilina-eosina en los ganglios y cortes seriados, pero no inmunohistoquímica ni un examen patológico detallado del ganglio centinela. Pedimos a los investigadores que nos enviaran los ganglios centinela y después en otro laboratorio hicimos una evaluación *post-hoc* con inmunohistoquímica y con más cortes seriados. Pudimos identificar enfermedad focal oculta que no había sido diagnosticada previamente. Esto fue publicado en *New England Journal of Medicine* en el 2011.

Encontramos que cuando hacíamos el testeo adicional, en un 16% de las pacientes que creíamos eran negativas tenían metástasis ocultas,



Cuadro 6

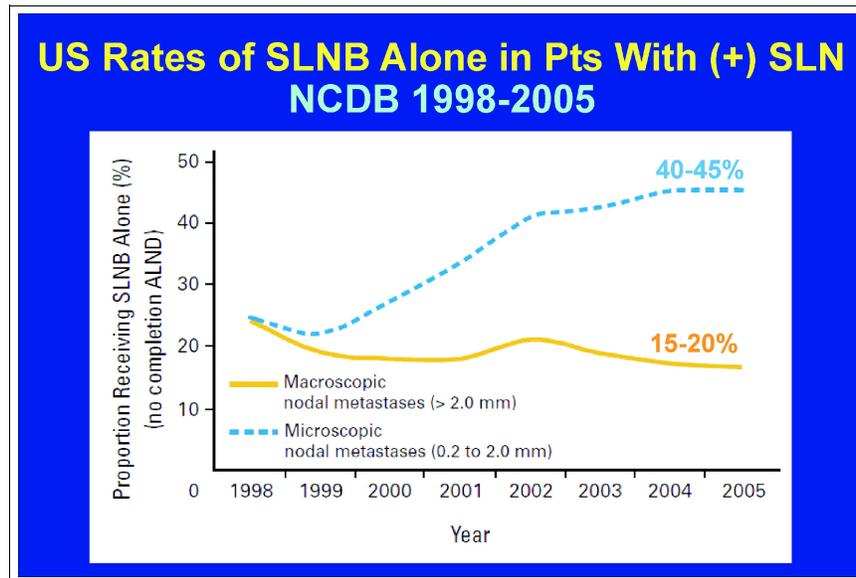
más profundas en el ganglio linfático. La mayoría de ellos fueron acumulos celulares aislados (dos tercios), un tercio eran micrometástasis y alguna que otra eran macrometástasis que no habían sido detectadas más profundamente en el ganglio linfático.

La pregunta es, ¿eso afectaría la evolución de las pacientes? ¿Andarían peor con metástasis ocultas? Publicamos hace dos años en el New England Journal of Medicine lo que fue una diferencia significativa, aunque pequeña, en términos de diferencias absolutas, de 1,2 para la supervivencia global y de 2,8 para supervivencia libre de enfermedad, ambas eran estadísticamente significativas. Si se analiza el HR, era 1,27 para células aisladas y 1,60 para micro- y macrometástasis (Cuadro 6).

La conclusión es que probablemente no hay que hacer todo este análisis detallado, porque el resultado adverso es mínimo. En la reunión de ASCO, T. Julian presentó el resultado del análisis de 10 años y la actualización de los datos de metástasis ocultas y la diferencia absoluta a 10 años bajó a 4,8%; no es trivial y sigue siendo estadísticamente significativa. Para la supervivencia

global la diferencia absoluta es 3% y otra vez tiene una estadística significativa *borderline*. Encontrando estas metástasis ocultas afecta la evolución, no por mucho, ¿vale la pena hacer este trabajo para el ganglio centinela? Todavía es debatido. En muchas instituciones en Estados Unidos realmente no están haciendo inmunohistoquímica para el ganglio centinela, pero los cortes seriados sí son importantes.

Las otras dos partes de información que encontramos de este análisis y que fueron presentadas en el ASCO Breast hace un par de años, es para las pacientes que tenían metástasis ocultas y que no lo sabían. Siguió con el tratamiento *randomizado* el 16% de las pacientes que no tuvieron disección axilar. ¿Hizo una diferencia la disección axilar? No, no la hizo. Si se compara el Grupo 2 con la biopsia del centinela sola o el Grupo 1 que tenía la disección axilar, la supervivencia libre de enfermedad y la general no eran estadísticamente significativas, Nuevamente, por todo el efecto de dilución, deben recordar que de las pacientes que tuvieron micrometástasis, sólo 7,4% tenían ganglios positivos adicionales no centinela en la axila. Entonces, era



Cuadro 7

un pequeño grupo de pacientes y esto no cambiaba demasiado la evolución del estudio.

La otra parte de la información es que cuando hicimos este análisis extra sobre el ganglio centinela, encontramos que la tasa de falsos negativos disminuía un 35%. ¿Cómo hicimos esto? La tasa negativa que era del 6,4%, no 9,7%, pero nuevamente íbamos a tener un 16% de las pacientes que íbamos a someter a la disección axilar, basados en las células tumorales aisladas o las micrometástasis halladas.

Ahora que hemos establecido que las pacientes no negativas pueden ser tratadas adecuadamente con la biopsia del centinela, la próxima pregunta era, ¿podemos traspasar esto a las pacientes con ganglios positivos? ¿Podemos evitar la disección axilar o deberemos siempre hacerla si el ganglio es positivo? Hay algunos datos retrospectivos de si debemos evitar la disección axilar. Hay un artículo de C. Bilimoria en el 2009, que analizó el National Cancer Database y encontró que los cirujanos ya estaban haciendo biopsia del centinela solo, en especial si el centinela no tenía micrometástasis. En el 2005 el 40-45% de las pacientes eran tratadas

con biopsia del centinela sólo si tenían micrometástasis y 15-20% si tenían macrometástasis (Cuadro 7). ¿Esto tenía un efecto en la evolución? Cuando se analiza a las pacientes con macrometástasis y no fueron a disección, la recaída axilar era el doble y la sobrevida general era casi del 11% más alta. Esto no era estadísticamente significativo; sin embargo, se cuestiona si había que dejar los ganglios en la axila o hacer la disección.

Nada es como tener un estudio prospectivo *randomizado*. Ustedes conocen el ACOSOG Z0011 que esencialmente tomó las pacientes con 1 o 2 ganglios centinela positivos marcados con hematoxilina-eosina y se les hizo cuadrantectomía más radioterapia mamaria. Fueron *randomizadas* a una disección axilar completa o no. El problema con este estudio es que necesitaban juntar 1.900 mujeres y 500 muertes como eventos, antes de que tuvieran un análisis completo con poder de sobrevida; sin embargo, ellos lograron reclutar 991 pacientes y sólo 94 muertes. A pesar que la mitad de las pacientes fueron reclutadas desde el punto de vista del poder, hubo sólo 1/5 (94 vs. 500) de las muertes requeridas,

entonces el estudio no tenía el poder suficiente como para tener una diferencia de sobrevida.

Los resultados se conocen muy bien, muestran que no hay diferencia en sobrevida libre de enfermedad o de sobrevida general. De hecho cuando analizan el HR, era un poco más favorable para la biopsia del ganglio centinela solo *versus* la disección de la axila. Quizás esto no es fácil de comprender, porque se ha hecho algo de menos y no algo de más en el tratamiento. La recaída local no tenía diferencia a pesar de que había una recaída local más alta con la disección axilar *versus* el ganglio centinela. La recurrencia o la recaída regional era el doble en el grupo centinela *versus* la axila. Cuando se analizan estos datos, no se puede dejar de pensar que quizás hubo algo de desequilibrio entre los dos grupos, donde era más favorable el del centinela (Cuadro 8).

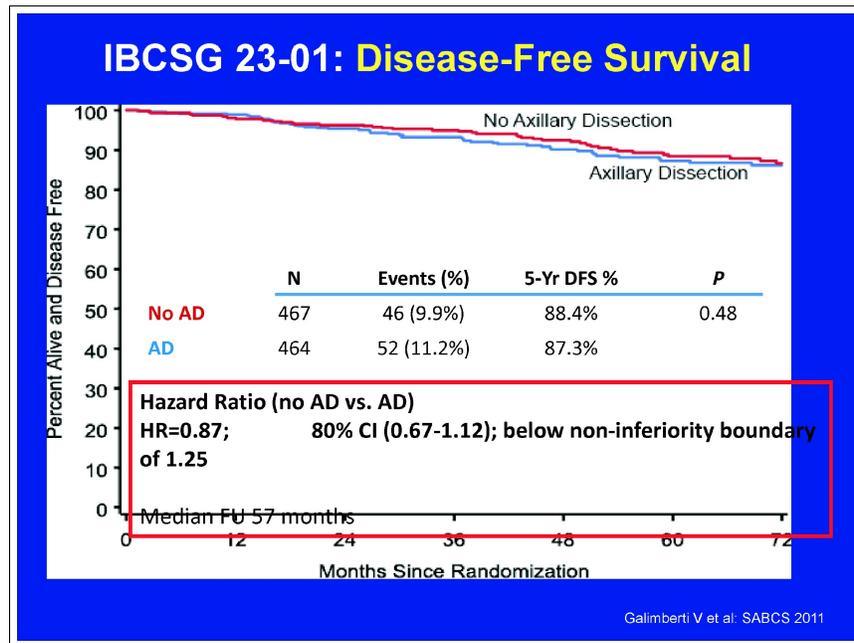
Cuando nos fijamos en la composición de los ganglios, las micrometástasis se encontraron en 37,5% en el grupo de disección axilar y 44% en el grupo de biopsia de centinela solo y las

Endpoint	SNB Alone	Completion AND	P value
3 or More Positive Nodes	5%	17.6%	<0.001
Additional Positive Nodes on AND	N/A	27.3% 97 pts	
5-Year In-Breast Recurrence	2.1%	3.7%	0.16
5-Year Axillary Nodal Recurrence	1.3%	0.6%	0.44
5-Year Overall Survival	92.5% (90-95.1)	91.8% (89.1-94.5)	HR: 0.87 0.25
5-Year DFS	83.9% (80.2-87.9)	82.2% (78.3-86.3)	HR: 0.88 0.14

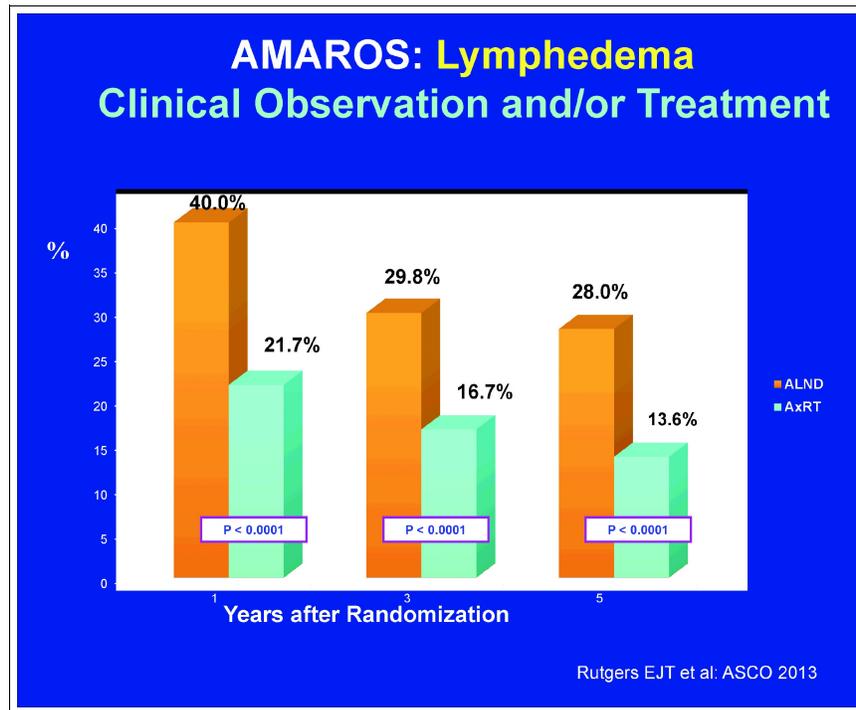
Giuliano AE et al. Proc ASCO 2010, CRA 506 and JAMA 2011

Cuadro 8

macrometástasis cambian de pronóstico. Es posible que ambos grupos no hayan sido iguales si hacemos un gran estudio *randomizado* y con HR en el grupo. Pero si tienen menos pacientes de lo diseñado, va a haber estas diferencias. Para mí esta es la crítica principal a este estudio. Sin embargo, los proponentes de este estudio dicen que la tasa de recurrencia local es tan baja



Cuadro 9



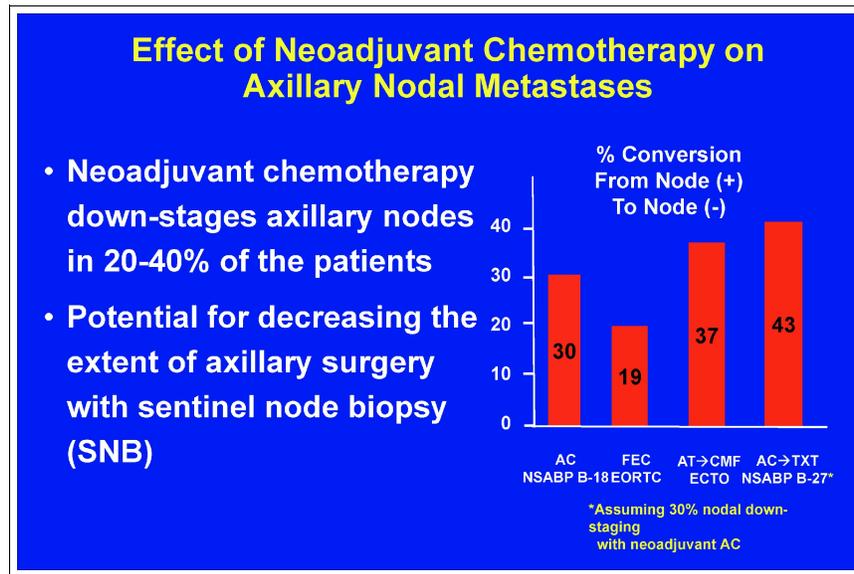
Cuadro 10

que es improbable encontrar una diferencia en la sobrevida. Estoy de acuerdo, porque usan este efecto de dilución. Sólo en aproximadamente el 40% quedaron ganglios y sólo una pequeña cantidad puede haber contribuido a la diferencia.

Otro estudio se presentó en San Antonio hace un par de años (IBCSG 23-01), donde las pacientes con micrometástasis en el centinela fueron *randomizadas* a la disección o no. Este estudio del grupo internacional tenía el mismo problema, no logró reclutar suficientes pacientes. Tenían 2.000 pacientes para reclutar y sólo reclutaron la mitad. La verdad, es que no tuvieron éxito. El *target* era 1.960 pacientes, pero sólo *randomizaron* 934 casos y la cantidad de eventos que requerían eran 100. Eventualmente con 57 meses de seguimientos obtuvieron 98 eventos. No nos sorprende que no hubo diferencia entre la linfadenectomía axilar o no, en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida general (Cuadro 9). La información es que si la

carga del estado de los ganglios axilares es baja de micrometástasis, no hacer la disección axilar no afecta el pronóstico.

La otra pregunta planteada es que si no se hace la disección axilar ¿van a tener el mismo beneficio si la irradian? Los holandeses hicieron el estudio AMAROS durante varios años y esto llegó a la presentación del Congreso de ASCO. Pacientes con enfermedad T1-T2 *randomizadas*, después de la biopsia del centinela, a la disección completa o a la radioterapia en la axila. La biopsia del centinela tenía que ser positiva. El objetivo era demostrar no inferioridad en la tasa de recidiva axilar si damos radioterapia *versus* disección y por supuesto comparar la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad. El supuesto era que el intervalo sin recurrencia era del 98% con disección e iba a ser más del 96% con radioterapia axilar. Ahora querían ver más de una diferencia de 2% en cuanto a la recidiva local, con el poder estadístico suficiente para demostrarlo. La radioterapia estándar a menos de



Cuadro 11

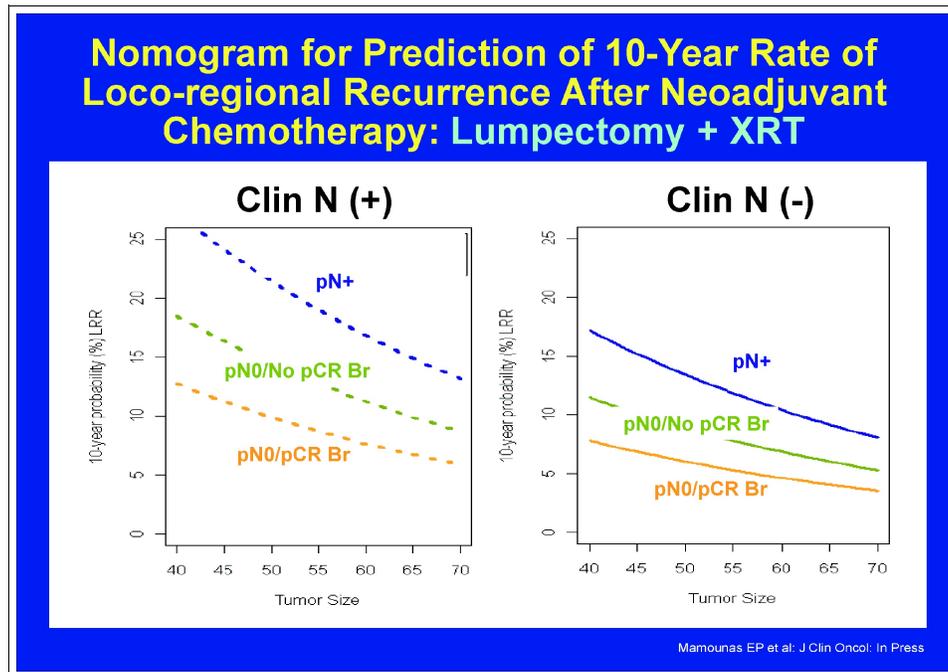
12 semanas de la cirugía, a niveles I, II y III, y niveles supraclavicular medial, 50 Gy. Disección axilar de nivel I y II dentro de las 12 semanas y si las pacientes tenían 4 ganglios positivos o más en la disección, se le podía dar radioterapia axilar de acuerdo con las guías.

Mirando las características de las pacientes, alrededor de un 60% tenían macrometástasis en el centinela, mientras que un 40% tenían micrometástasis o células aisladas. Este estudio también incluyó pacientes con mastectomía (17%), y al mirar los ganglios adicionales encontrados cuando se hizo la disección axilar, al 67% de las pacientes no les había quedado enfermedad; o sea, la disección fue negativa, pero un 33% tenía 1-3 ganglios o 4 ganglios o más positivos.

Mirando la tasa de recurrencia local, fue inferior de lo anticipado, fue 0,5% con la disección axilar y 1% con la radioterapia. Esa diferencia no fue estadísticamente significativa, pero plantea el hecho de que el estudio no tenía suficiente poder para comprobar el punto final. Con tan baja tasa de recidiva, no hubo diferencia en la sobrevida libre de enfermedad ni en la sobrevida general.

Este estudio da información de soporte a la eficacia de la radioterapia axilar, pero lo que es más importante, como se muestra en el Cuadro 10, es clave en el sentido que las pacientes con radioterapia axilar tienen menos morbilidad que las pacientes con linfadenectomía axilar. Las conclusiones son que ambas, la disección axilar y la radioterapia axilar, ofrecían excelentes resultados comparables de control local/regional, pero hubo menos linfedemas con radioterapia comparada con la cirugía. Y la conclusión de los autores es que la radioterapia axilar puede considerarse un estándar, si uno no quiere hacer la disección axilar.

¿Cómo integramos toda esta información? Hay muchísimas controversias y diferentes cirujanos hacen las cosas de distinta manera. En base al estudio AMAROS, el Z0011, etc., para pacientes que van a ir a cuadrantectomía y radioterapia planificada, hacer la evaluación intraoperatoria del ganglio centinela puede omitirse por ahora. Si se hace la biopsia del centinela después, o sea, si en la evaluación intraoperatoria da positivo, hay que considerar no hacer cirugía ulterior, como dice el Z0011, si solamen-



Cuadro 12

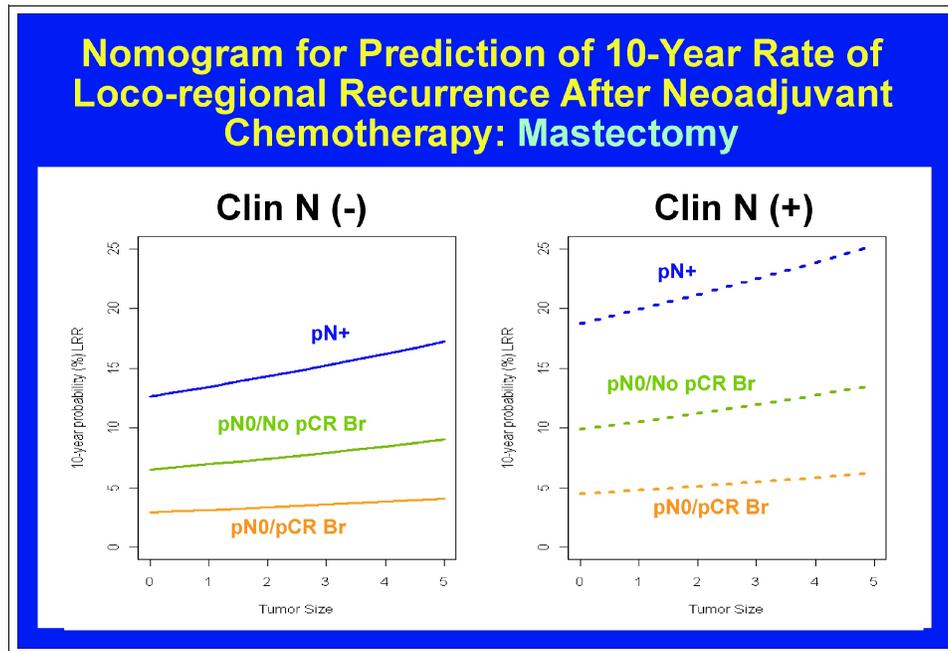
te hay 1 o 2 ganglios positivos. Pero la alternativa es no someter a prueba los ganglios, y si son positivos después, considerar la radioterapia si uno no quiere hacer una linfadenectomía. Para las pacientes con mastectomía, yo creo que la evaluación intraoperatoria debe continuar, porque en realidad no tenemos un estudio grande con pacientes con mastectomía que demuestre que no hacer la disección sea segura. Pero si el ganglio centinela es positivo, hasta el AMAROS recomendaría hacer la disección axilar. Con el AMAROS se podría decir que se puede irradiar la axila sin tener que hacer la linfadenectomía axilar. Eso se está diciendo, aunque sólo el 17% de las pacientes de este estudio fue a mastectomía y ya no tenemos la presencia de células tumorales aisladas, las tratamos como si fueran ganglios negativos.

El último tema es el manejo de la axila en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante. ¿Por qué es importante? Porque sabemos que la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado disminuir el estadio de la enferme-

dad, no solamente en la mama sino también en los ganglios y por eso hay posibilidad de disminuir la extensión de la cirugía, convirtiendo las pacientes con ganglios positivos en negativos. Hasta el 40% de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante convierten los ganglios (Cuadro 11).

Claramente una cosa que hay que asegurar es que este concepto sólo es aplicable en pacientes con cáncer operable. Para las pacientes N2, enfermedad T4, inflamatoria, la posibilidad de hacer la biopsia del centinela no está demostrada.

Todos debemos hacer el esfuerzo para determinar el estadio de la axila, con ecografía, con aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos. Para mí hay que estar atentos a esta cuestión. Es seguro y efectivo hacer la biopsia después de la quimioterapia neoadyuvante. Hay muchos estudios y un metaanálisis que nos dice que en realidad la tasa de falsos negativos es muy razonable, sólo un 8,4%. La tasa de identificación es un poquito menor, pero la conclu-



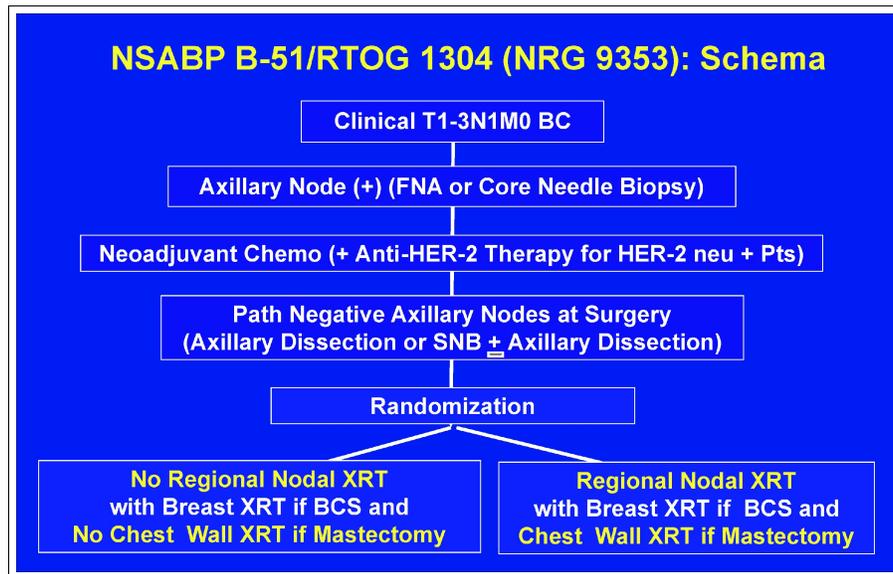
Cuadro 13

sión del metaanálisis es que la biopsia del centinela es confiable después de la quimioterapia neoadyuvante.

El problema es con las pacientes que tienen ganglios clínicamente positivos de acuerdo a la punción por aspiración. ¿Es seguro darle quimioterapia neoadyuvante y después hacer biopsia del centinela? ¿Es preciso hacer esto? Los estudios retrospectivos han demostrado que la tasa de falsos negativos varía mucho, del 5% al 30%. En San Antonio, para los que hayan ido, han visto las dos presentaciones, el ACOSOC Z1071 y SENTINA, que han demostrado que si uno tiene ganglios positivos antes de la quimioterapia neoadyuvante y después de hacer quimioterapia adyuvante tiene ganglios positivos, hay una tasa de falsos negativos un poco menor y probablemente sea adecuado hacerlo después de la quimioterapia neoadyuvante, especialmente si sacan 2 ganglios centinela o más; no es suficiente solamente remover 1 ganglio. En base a eso, ahora tenemos la capacidad de llevar pacientes con ganglios positivos antes de

la quimioterapia neoadyuvante, bajarle el estadio y eventualmente hacer la biopsia del centinela solamente y no tener que hacer la disección axilar completa.

Dicen que si el centinela es negativo al principio no hay que preocuparse, es cierto, salvo las pacientes con grandes cánceres en mamas operadas donde hay una gran posibilidad que tengan ganglios positivos y después se las somete a una disección axilar. Al considerar la quimioterapia neoadyuvante como una vía probable de nuevas drogas, es que si se saca el ganglio centinela antes, quizás se saque el único ganglio positivo. Por eso no se sabe si realmente ha disminuido el grado de la enfermedad con la quimioterapia o si se sacó el único ganglio positivo. Claro que una de las razones principales por la cual los radioterapeutas oncólogos quieren saber antes, es que están acostumbrados a tratar en base al estado positivo de los ganglios en el momento de las presentaciones. No están seguros qué hacer si los ganglios eran positivos antes, pero luego se tornan negativos.



Cuadro 14

La pregunta es ¿se puede usar quimioterapia neoadyuvante no solamente para adaptar la cirugía de la axila, sino también la quimioterapia individualizarla?, porque quizás las pacientes que tenían ganglios positivos antes y ganglios negativos después de la quimioterapia, se comportan como ganglios negativos y no positivos.

En el estudio del NSABP el B-18 y el B-27, un estudio grande y combinado, se encontró que al fijarnos en los factores de predicción independientes de la recidiva local/regional, hubo factores clínicos distintos para cuadrantectomía y mastectomía. Para cuadrantectomía la edad de las pacientes, estado de los ganglios y para mastectomía el tamaño del tumor y el estado de los ganglios. Pero en ambos grupos igual, la respuesta patológica de la mama y los ganglios fue el factor de predicción independiente.

Cuando uno arma esto en un nomograma puede ver que puede usar esta información para asignar a pacientes a distintas categorías de recidiva local en base a que tuviera ganglios positivos residuales después, negativos o negativos con pCR, aunque clínicamente los tuvieran positivos antes o negativos. Se puede ver la dife-

rencia en la tasa de recidiva para pacientes con cuadrantectomía pero también para las pacientes con mastectomía (Cuadro 12).

Haciendo esto decimos, que aunque la paciente tuviera alto riesgo de recidiva local/regional porque tenía ganglios positivos y ahora los ganglios están negativos, la tasa de recidiva local es baja y quizás se le pueda ahorrar la radioterapia regional (Cuadro 13).

Antes de que éste sea el estándar de atención, hay que probarlo de manera prospectiva y *randomizada*. El Cuadro 14 muestra un esquema que estamos a punto de iniciar en Estados Unidos, donde las pacientes con ganglios positivos reciben la quimioterapia neoadyuvante y luego los ganglios se tornan negativos. En el momento de la cirugía son *randomizadas* a radioterapia o no. Si se les hace cuadrantectomía siempre hacen radioterapia en la mama. Si tienen mastectomía nada *versus* en pared torácica. Entonces, la quimioterapia neoadyuvante disminuyendo la enfermedad, va a individualizar el uso de la radioterapia regional.

En resumen, la biopsia sola es el estándar de atención para estadificar la axila en pacientes

con ganglios centinela negativos; también puede usarse en pacientes seleccionadas con 1 o 2 ganglios positivos a quienes se les hace cirugía conservadora y reciben radioterapia. En las pacientes con ganglios centinela positivos, la radioterapia axilar nos da un control local equivalente al de la disección y puede considerarse como una alternativa a la observación o bien a la linfadenectomía de la axila.

La biopsia después de la quimioterapia neoadyuvante tiene las mismas características que

antes de la terapia sistémica. La biopsia después de la quimioterapia neoadyuvante parece ser precisa, aun en pacientes que se presentan con compromiso documentado de la axila. La biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante puede disminuir la necesidad de hacer una disección y nos puede ayudar a adaptar la extensión de la radioterapia. Pero igual hay que terminar los estudios *randomizados* antes de que esto sea el estándar de atención. Muchas gracias.